

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2013
Том
Vol. 26

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Теории старения

Физиологические и молекулярные
механизмы старения

Патогенез и терапия заболеваний
у пожилых

Профилактика преждевременного
старения



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, № 2

Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
G.A. Ryzhak (St. Petersburg) — Secretary
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)	A.I. Martynov	(Moscow)
A.V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	V.S. Myakotnykh	(Ekaterinburgh)
A.L. Arieu	(St. Petersburg)	M.A. Paltsev	(Moscow)
V.V. Bezrukov	(Kiev)	I.G. Popovich	(St. Petersburg)
M. Davidovich	(Beograd)	S.I.S. Rattan	(Aarhus)
M.I. Davydov	(Moscow)	G.S. Roth	(Baltimore)
C. Francheschi	(Bologna)	G.A. Ryzhak	(St. Petersburg)
N.K. Gorshunova	(Kursk)	V.N. Shablin	(Moscow)
A.N. Il'nitski	(Polotsk, Belarus)	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)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

St. PETERSBURG • 2013

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 6, № 2

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	О.В. Коркушко	(Киев)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
В.В. Безруков	(Киев)	А.И. Мартынов	(Москва)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	М.А. Пальцев	(Москва)
М.И. Воевода	(Новосибирск)	И.Г. Попович	(Санкт-Петербург)
Н.К. Горшунова	(Курск)	С. И. С. Раттан	(Орхус)
М. Давидович	(Белград)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
М.И. Давыдов	(Москва)	Г.А. Рыжак	(Санкт-Петербург)
Т. фон Зглиници	(Ньюкасл)	В.П. Скулачёв	(Москва)
В.Т. Иванов	(Москва)	Г.А. Софронов	(Санкт-Петербург)
А.Н. Ильницкий	(Полоцк, Беларусь)	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)

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2013. Т. 26. № 2. 196 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова

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) 439 9534; факс (812) 436 9567
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 10.07.2013 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 24,5.

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

© Успехи геронтологии, 2013
© Геронтологическое общество, 2013

<p><i>Гладышев Г. П.</i> Жизнь как процесс существования, воспроизводства и старения полииерархических систем</p>	209	<p><i>Gladyshev G. P.</i> Life as a process of existence, reproduction and aging polyhierarchical systems</p>
<p><i>Забуга О. Г., Ахаладзе Н. Г., Вайсерман А. М.</i> Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства</p>	212	<p><i>Zabuga O. G., Akhaladze N. G., Vaiserman A. M.</i> Metabolic programming: theoretical concepts and experimental evidence</p>
<p><i>Червякова Н. А., Линькова Н. С., Чалисова Н. И., Концевая Е. А., Трофимова С. В., Хавинсон В. Х.</i> Молекулярные аспекты иммунопротекторного действия пептидов в селезенке при ее старении</p>	224	<p><i>Chervyakova N. A., Linkova N. S., Chalisova N. I., Koncevaya E. A., Trofimova S. V., Khavinson V. Kh.</i> Molecular aspects of immunoprotective activity of peptides in spleen during the aging process</p>
<p><i>Обухова Л. А., Вайс В. Б., Бакеева Л. Е., Сергеева С. В., Колосова Н. Г.</i> Структурно-функциональные основы ускоренной инволюции тимуса у крыс OXYS</p>	229	<p><i>Obukhova L. A., Vais V. B., Bakeeva L. E., Sergeeva S. V., Kolosova N. G.</i> Structural and functional basis for accelerated thymic involution in OXYS rats</p>
<p><i>Соколова И. Б., Федотова О. Р., Гилерович Е. Г., Сергеев И. В., Анисимов С. В., Пузанов М. В., Дворецкий Д. П.</i> Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на ориентировочно-исследовательское поведение старых животных</p>	236	<p><i>Sokolova I. B., Fedotova O. R., Gilerovich E. G., Sergeev I. V., Anisimov S. V., Puzanov M. V., Dvoretzky D. P.</i> The effect of intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells on orientation and exploratory behavior of aged animals</p>
<p><i>Соловьёв А. Ю., Чалисова Н. И., Чернова И. А., Шатаева Л. К., Синячкин Д. А.</i> Механизмы стимуляции клеточной пролиферации под влиянием L-аминокислот в культуре тканей молодых и старых крыс</p>	242	<p><i>Soloviev A. Yu., Chalisova N. I., Chernova I. A., Shataeva L. K., Sinyachkin D. A.</i> The mechanisms of stimulation of cellular proliferation under the effect of L-amino acids in the tissue culture in young and old rats</p>
<p><i>Менджеричский А. М., Карантыш Г. В., Абрамчук В. А., Рыжак Г. А.</i> Влияние пептидных геропротекторов на навигационное научение и систему каспазы-3 в структурах мозга животных разного возраста</p>	252	<p><i>Mendzheritski A. M., Karantysh G. V., Abramchuk V. A., Ryzhak G. A.</i> Effect of peptide geroprotectors on the navigation system learning and caspase-3 in brain structures in rats of different age</p>
<p><i>Воропаева Е. Н., Воевода М. И., Поспелова Т. И., Максимов В. Н.</i> Интронные полиморфизмы антионкогена TP53 у пациентов старшей возрастной группы с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом</p>	258	<p><i>Voropaeva E. N., Voevoda M. I., Pospelova T. I., Maksimov V. N.</i> Intronic polymorphisms of antionkogene TP53 in patients with indolent variants Non-Hodgkin's lymphomas</p>
<p><i>Корневский А. В., Милютин Ю. П., Букалёв А. В., Баранова Ю. П., Виноградова И. А., Арутюнян А. В.</i> Защитное влияние мелатонина и эпиталона на гипоталамическую регуляцию репродуктивной функции самок крыс в модели её преждевременного старения и на эстральные циклы стареющих животных при разных режимах освещения</p>	263	<p><i>Korenevsky A. V., Milyutina Yu. P., Bukalyov A. V., Baranova Yu. P., Vinogradova I. A., Arutjunyan A. V.</i> Protective effect of melatonin and epithalon on hypothalamic regulation of reproduction in female rats in its premature aging model and on estrous cycles in senescent animals in various lighting regimes</p>
<p><i>Силина Е. В., Румянцева С. А., Комаров А. Н., Болевич С. Б.</i> Энергокоррекция геморрагического инсульта у пожилых</p>	275	<p><i>Silina E. V., Rumyantseva S. A., Komarov A. N., Bolevich S. B.</i> Energokorrektion of hemorrhagic stroke in the elderly</p>

Музыкаин М. И., Иорданишвили А. К., Рыжак Г. А. Особенности клинического течения одонтогенного периостита челюстей у взрослых людей разного возраста	281	<i>Muzikin M. I., Iordanishvili A. K., Ryzhak G. A.</i> Features of clinical flow of odontogenic periostitis of maxilla and jaw in the people of different age
Филиппова Е. В. Лечение химиомукозита у людей пожилого и старческого возраста	288	<i>Filippova E. V.</i> Treatment of chemical stomatitis in people of advanced and senile age
Китачёв К. В., Сазонов А. Б., Козлов К. Л., Петров К. Ю., Слусарев А. С., Седова Е. В. Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей	292	<i>Kitachov K. V., Sazonov A. B., Kozlov K. L., Petrov K. Yu., Slusarev A. S., Sedova E. V.</i> The role of vasoactive peptid in lower limbs chronic arterial insufficiency treatment
Коркушко О. В., Чижова В. П., Шатило В. Б., Хавинсон В. Х. Эффективность тетрапептида Панкраген форте у пожилых людей с преддиабетическими нарушениями углеводного обмена	297	<i>Korkushko O. V., Chizhova V. P., Shatilo V. B., Khavinson V. Kh.</i> The tetrapeptide Pankragen forte efficiency in elderly people with prediabetic state
Гомберг В. Г., Рыжак А. П., Лютков Р. В. Коррекция возрастного снижения функций мочевого пузыря у женщин пептидным геропротектором	309	<i>Gomberg V. G., Ryzhak A. P., Lyutov R. V.</i> Correction of age related bladder function decrease with peptide geroprotector in women
Чесноков А. А., Арьев А. Л., Козлов К. Л. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст-индуцированная нефропатия в гериатрии. Часть I. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика у пациентов пожилого и старческого возраста с острой сердечно-сосудистой патологией	315	<i>Chesnokov A. A., Ariev A. L., Kozlov K. L.</i> Percutaneous transluminal coronary angioplasty, X-ray contrast researches and contrast-induced nephropathy. Part I. Percutaneous transluminal coronary angioplasty at patients of advanced and senile age with acute cardiovascular pathology
Гусева В. М., Захарова Н. О., Курмаев Д. П. Характеристика жесткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией	320	<i>Guseva V. M., Zakharova N. O., Kurmaev D. P.</i> Arterial stiffness in elderly patients with chronic kidney disease, in combination with coronary artery disease and hypertension
Медведев Н. В., Горшунова Н. К. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией	326	<i>Medvedev N. V., Gorshunova N. K.</i> Apoptosis and interstitial fibrosis in development of myocardial remodelling in elderly patients with arterial hypertension
Павлова Т. В., Процаев К. И., Позднякова Н. М., Лёгкий В. Н., Башук В. В., Нестеров А. В., Малюткина Е. С., Павлова Л. А. Морфофункциональные характеристики эритроцитов как клеток-мишеней при процессах преждевременного старения	331	<i>Pavlova T. V., Prashchayev K. I., Pozdnyakova N. M., Legkiy V. N., Bashuk V. V., Nesterov A. V., Maljutina E. S., Pavlova L. A.</i> Morphofunctional characteristics of erythrocytes as target cells in the processes of early ageing
Грозева Я. В., Ушакова С. Е., Королёв Д. И., Глик М. В. Подходы к выбору антиангинальной терапии пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией в зависимости от состояния психоэмоционального статуса	336	<i>Grozeva Ya. V., Ushakova S. E., Korolev D. I., Glik M. V.</i> Approaches to the choice of antianginal therapy of elderly patients with stable angina pectoris depending on psycho-emotional status

- | | | |
|--|-----|--|
| <p><i>Чистова И. В., Александров М. В., Виноградова Л. Ю.</i>
Клинико-электрофизиологическая характеристика неврологических осложнений сахарного диабета 2-го типа у больных пожилого возраста и их лечение</p> | 341 | <p><i>Chistova I. V., Alexandrov M. V., Vinogradova L. Yu.</i>
Clinico-physiological parameters of diabetic polyneuropathy in elderly patients with diabetes mellitus type II and the treatment</p> |
| <p><i>Мякотных В. С., Гаврилов И. В., Егорин К. В., Мещанинов В. Н., Боровкова Т. А.</i>
Динамика состояния здоровья и темпа старения пациентов разного возраста и пола в процессе лечения умеренно выраженной множественной патологии</p> | 347 | <p><i>Myakotnykh V. S., Gavrilov I. V., Egorin K. V., Meshchaninov V. N., Borovkova T. A.</i>
Dynamics of health and aging rate of patients of different age and sex in the treatment of moderate multiple pathologies</p> |
| <p><i>Сосницкая Д. М., Байдина Т. В.</i>
Психические расстройства у больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и постуральными нарушениями</p> | 355 | <p><i>Sosnitskaya D. M., Baidina T. V.</i>
Mental disorders in senile age patients with cerebrovascular disease and postural instability</p> |
| <p><i>Алабут А. В.</i>
Влияние коморбидности на выбор тактики при эндопротезировании коленного сустава у пациентов старших возрастных групп</p> | 360 | <p><i>Alabut A. V.</i>
Influence of comorbidity on choice of tactics at replacement of knee-joint for the patients of the senior age groups</p> |
| <p><i>Козлов К. Л., Михайлов С. С., Шишкевич А. Н., Олексюк И. Б., Седова Е. В.</i>
Гибридные методы в хирургическом лечении заболеваний сердца у пациентов пожилого и старческого возраста</p> | 368 | <p><i>Kozlov K. L., Mikhailov S. S., Shishkevich A. N., Olexuk I. B., Sedova E. V.</i>
Hybrid methods in the treatment of heart disease in elderly and senile patients</p> |
| <p><i>Забиняков Н. А., Процаев К. И., Довгий П. Г., Полторацкий А. Н., Рыжак Г. А.</i>
Особенности морфологии и механических изменений эритроцитов и нейтрофилов у больных разных возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой</p> | 373 | <p><i>Zabinyakov N. A., Prashchayev K. I., Dovgy P. G., Poltorackij A. N., Ryzhak G. A.</i>
Morphological and mechanical peculiarities of erythrocytes and neutrophils from patients of different age groups with chronic obstructive pulmonary disease and asthma</p> |
| <p><i>Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Нестеренко М. Ю., Володина К. И.</i>
Использование антиоксиданта/антигипоксанта в терапии астенического синдрома у пожилых пациентов</p> | 379 | <p><i>Belov V. G., Parfyonov Yu. A., Nesterenko M. Yu., Volodina K. I.</i>
Use of antihypoxant/antioxidant treatment of asthenic syndrome in elderly patients</p> |
| <p><i>Федорец В. Н., Володина И. В., Розов А. В., Порошина Е. Г., Станжевский А. А.</i>
Оценка эффективности кардиологических образовательных программ для пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью</p> | 383 | <p><i>Fedorets V. N., Volodina I. V., Rozov A. V., Poroshina E. G., Stanzhevsky A. A.</i>
Evaluation of effectiveness of cardiologic educational program for elderly patients with heart failure</p> |
| <p><i>Качан Е. Ю.</i>
Финская ходьба: перспективы повышения качества жизни у лиц старшей возрастной группы</p> | 388 | <p><i>Kachan E. Yu.</i>
Nordic walking: the prospects of improving the quality of life in the elderly</p> |

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. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и 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	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	САД	—	систолическое артериальное давление
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОД	—	супероксиддисмутаза
АФК	—	активные формы кислорода	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
БАД	—	биологически активная добавка	С-РБ	—	С-реактивный белок
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДВС	—	диссеминированное внутри-сосудистое свертывание	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ФВ	—	фракция выброса
ДОФА	—	диоксифенилаланин	ФК	—	функциональный класс (по классификации НИНА)
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
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
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности			
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности			
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности			
МДА	—	малоновый диальдегид			
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)			
МНО	—	международное нормализованное отношение			
МРТ	—	магнитно-резонансная томография			
			мес	—	месяц
			мин	—	минута
			млн	—	миллион
			млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>NIHA</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>
аспарагин	—	<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>

Г. П. Гладышев

ЖИЗНЬ КАК ПРОЦЕСС СУЩЕСТВОВАНИЯ, ВОСПРОИЗВОДСТВА И СТАРЕНИЯ ПОЛИИЕРАРХИЧЕСКИХ СИСТЕМ

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

Представлены комментарии относительно некоторых известных определений жизни как процесса функционирования полииерархических биологических структур в условиях притока энергии и существования жидкой воды. Явление жизни можно считать сложным циклически повторяющимся процессом зарождения, воспроизводства, старения и гибели полииерархических систем, — процессом, «движущими силами» которого являются законы термодинамики и принцип стабильности вещества. Жизнь и ее эволюция протекают как совокупность несамопроизвольных и самопроизвольных процессов превращения и обмена структур различных иерархий в пространственно-выделенных биологических системах.

Ключевые слова: жизнь, геронтология, принцип стабильности вещества, старение, термодинамика, эволюция

В связи с успехами астрономии и астробиологии усилился интерес к проблемам зарождения и развития жизни во Вселенной. Принимая во внимание это обстоятельство, по-видимому, целесообразно попытаться представить дополнительные пояснения и уточнения определений явления жизни с точки зрения естественных наук, — определений, ранее данных автором [1–3].

В связи тем, что жизнь является сложным многостадийным иерархическим процессом, его определение можно давать с разных позиций. По-видимому, наибольший интерес представляет определение жизни с позиции иерархической термодинамики как «движущей силы», определяющей протекание процессов в нашем мире. Следует заметить, что иерархическая термодинамика создана на прочном фундаменте — термодинамической теории Дж. У. Гиббса [3–6], которая не может быть опровергнута.

В конце прошлого века автор представил утверждение: «The origin and evolution of life is the origin and evolution of thermodynamic self-organized (self-assembled) polyhierarchical systems». В дальнейшем были даны другие расширенные определения

явления жизни [1–3]. Указывалось, что с точки зрения движущих сил эволюции можно дать, например, такое сравнительно широкое определение жизни: «Жизнь — явление существования пространственно выделенных обновляющихся полииерархических структур, образующихся при участии физических сил и полей в круговороте лабильного химического вещества в присутствии жидкой воды на планете». Относительно этого и подобных определений можно представить соображения, касающиеся возможности «обрамления» этих определений с позиции математики.

Сначала сформулируем определение «живой системы», с точки зрения иерархической термодинамики, как «структурной термодинамики» [2, 3, 6]. Живая система — пространственно-выделенный гетерогенный органический объект, состоящий из нескольких или многих структурных иерархий (иерархических структур), функционирующий при взаимодействии с окружающей средой в условиях, близких к состоянию динамического равновесия. Указанное взаимодействие определяется обменом энергией и веществом между живой системой и окружением. С представленной точки зрения, живыми объектами — структурами можно считать вирусы, органеллы, клетки, организмы, популяции, экологические системы и другие образования, которые соответствуют выше представленному определению. С указанных позиций, старение организмов связано с трансформацией его структуры и жизни. Жизнь, как явление, может сопровождаться затуханием (старением и завершением) разнообразных процессов на разных (отдельных) иерархических уровнях, протекающих с разными скоростями.

Жизненные процессы, наблюдающиеся на всех иерархических уровнях, развиваются в соответствии с принципом стабильности вещества (принципом обратных связей). Эти процессы проявляются на каждом иерархическом уровне через

термодинамические механизмы тропизмов [2, 3]. С точки зрения иерархической термодинамики, явление жизни является многостадийным полииерархическим процессом, стадии которого характеризуются изменениями удельной функции Гиббса образования структур — структур всех иерархий живой системы. Эти изменения учитываются «умозрительным или символическим» обобщенным уравнением Гиббса (или обобщенным уравнением Гельмгольца), позволяющим вычленять величины «индивидуальных членов уравнения» и делать вычисления для каждого иерархического уровня, на котором действуют «собственные» силы системы и внешние силы воздействий (силы и воздействия, проявляющиеся на уровне структур данного типа). Уравнение для дифференциала функции Гиббса (свободной энергии Гиббса) для сложной иерархической термодинамической системы (системы, в которой или над которой совершаются всевозможные виды работы) представляется в виде [1, 2, 4]:

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

Члены — составляющие этого уравнения представлены в форме произведений, содержащих экстенсивные и интенсивные величины: T — температура; S — энтропия; V — объем; p — давление; X — любая обобщенная сила, за исключением давления; x — любая обобщенная координата, за исключением объема; μ — химический (эволюционный) потенциал; m — масса k -го вещества. Индекс i относится к частной эволюции, а k — к компоненту i -й эволюции. Звездочка означает, что рассматривается поведение сложной термодинамической системы.

Целесообразно сделать важное замечание по поводу приведенного уравнения и подобных дифференциальных соотношений для других функций состояния иерархических сложных систем (систем реального мира). По причинам «разнотипности участвующих в иерархическом процессе структур» или несоизмеримости величин многих членов упомянутых уравнений, они (уравнения) не могут использоваться для вычислений, имеющих физический смысл. Физически обоснованные вычисления, как правило, делаются для сложных «однотипных систем», которые совершают два-три вида работы [4]. Многие проявления тропизмов при описании поведения живых систем часто связывают с каким-либо одним видом работы [2, 3]. При анализе громоздких уравнений типа приведенного выше, по-видимому, желательно помнить, что вследствие «демонстрационного характера»

этих уравнений, при их перепечатке «из статьи в статью» возможно появление разных опечаток и недоразумений. В случае необходимости, во избежание недоразумений, можно ориентироваться на прекрасные монографии В. В. Сычева и другие известные фундаментальные исследования [4].

Приведенное уравнение символизирует тот факт, что термодинамика «ваяет» живые структуры, «внося свою лепту» в формирование каждого иерархического уровня живой системы [2, 4]. Известные физические силы и поля формируют облики различных иерархических структур — биологических систем, способствуя огромному биологическому разнообразию. Так, формы и функционирование организмов определяются химическими, супрамолекулярными и другими взаимодействиями, которые связаны с действием электромагнитных, гравитационных, акустических, механических и других известных физике полей. Указанные взаимодействия определяются массой, размером, формой и другими физическими характеристиками тех или иных иерархических структур и особенностями окружающей среды. Формы и типы иерархических структур взаимно адаптируются по термодинамическому механизму «вперед—назад» в цепях передачи прямой и обратной термодинамической информации, например «от ДНК к экологической системе» и обратно — «от экологической системы к ДНК» [5, 6].

Наше представление о жизни во многом не соответствует определениям этого явления, которые часто представляют авторы, имеющие только инженерно-техническое образование. Некоторые исследователи часто сравнивают жизнь с работой механических устройств («биоэнергетических машин»). Многие, даже видные инженеры и техники, имеющие ограниченные представления о химии и биологии, вообще отрицают существование жизни как самостоятельного явления [7]. На мой взгляд, это совершенно неразумно. Следует также упомянуть о некоторых биологах, предлагающих теории старения, учитывающие только отдельные изменения в онтогенезе организмов. С другой стороны, ряд исследователей, стремясь к глобализму, пытаются трактовать явления жизни и старения в рамках неких «объединенных теорий», предполагающих эклектизм — объединение несовместимых положений. Такие теории не могут быть представлены на реальной математической основе, поскольку «математика предпочитает простоту и однотипность объектов и явлений» [3].

Автор выражает искреннюю благодарность профессору В. Н. Анисимову за поддержку и советы.

Литература

1. Гладышев Г. П. О термодинамической теории эволюции и старения живых существ // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С.175–178.
2. Гладышев Г. П. Статьи в Интернете. 2010–2012. <http://gladyshvevolution.wordpress.com/>, <http://endeav.6te.net/news/10-novaya-publikatsiya.html>

3. Гладышев Г. П. Термодинамическая теория эволюции и старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 373–385.

4. Сычев В. В. Сложные термодинамические системы. М.: Изд. дом МЭИ, 2009.

5. Gladyshev Georgi P. Thermodynamics theory of the evolution of living beings. Commack, New York: Nova Science Publishers, Inc., 1997.

6. Gladyshev G. P. The Principle of substance stability is applicable to all levels of organization of living matter // Int. J. Mol. Sci. 2006. Vol. 7. P. 98–110. <http://www.mdpi.org/ijms/papers/i7030098.pdf>

7. Thims L. Defunct theory of life. 2009. <http://www.eoht.info/page/defunct+theory+of+life>

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 209–211

G. P. Gladyshev

LIFE AS A PROCESS OF EXISTENCE, REPRODUCTION AND AGING OF POLYHIERARCHICAL SYSTEMS

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

Comments on the definitions of life as a process of functioning polyhierarchic biological structures in the conditions of flow of energy to systems and existence of liquid water are presented. The phenomenon of life can be considered as a complex process of repeated cycles of origin, reproduction, aging, and death of polyhierarchic systems. Laws of thermodynamics and the principle of substance stability «are the driving forces» of this process. Life is a set of non-spontaneous and spontaneous processes of transformation and exchange of structures of different hierarchies in spatially isolated biological systems.

Key words: *life, gerontology, principle of substance stability, aging, thermodynamics, evolution*

О. Г. Забуга, Н. Г. Ахаладзе, А. М. Вайсерман

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, Украина, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;
e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Известно, что неполноценное питание во время внутриутробного развития может способствовать повышенной склонности к хроническим заболеваниям во взрослом возрасте. В современной литературе это явление называется метаболическим программированием (nutritional programming) возрастной патологии. Предполагается, что качественный или количественный дефицит определенных компонентов питания во время раннего развития может приводить к возникновению адаптаций, способствующих увеличению выживаемости в пренатальном и в раннем постнатальном периодах онтогенеза. Однако следствием подобных адаптивных изменений может также являться возникновение разных патологических проявлений на поздних этапах жизни. В исследованиях последних лет показано, что одним из важнейших механизмов, участвующих в реализации подобных адаптаций, является эпигенетическая регуляция активности генов. В обзоре рассмотрены экспериментальные доказательства того, что процессы, возникающие вследствие количественно или качественно неполноценного питания на ранних стадиях развития, играют важную роль в последующей жизни индивида и могут в значительной степени влиять на его склонность к тем или иным возрастзависимым заболеваниям, а также на его продолжительность жизни.

Ключевые слова: ограничение питания, метаболическое программирование, эпигенетические механизмы, продолжительность жизни

Ограничение энергетической ценности питания (ОЭЦП), как известно, является одним из наиболее эффективных средств замедления старения, а также увеличения продолжительности жизни у разных экспериментальных животных. У приматов умеренное ОЭЦП предупреждает абдоминальное ожирение, диабет, гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания [48]. Получены и отдельные свидетельства эффективности применения ОЭЦП у людей [1, 34]. Однако многие экспериментальные и эпидемиологические исследования, осуществленные в последние годы, демонстрируют, что неполноценное питание во время внутриутробного развития млекопитающих, в том

числе и человека, может приводить к увеличению риска возникновения разных патологий на поздних этапах жизни [2, 8, 10, 11, 20]. В современной литературе это явление называется метаболическим/пищевым программированием (nutritional programming) хронической патологии. Изучение механизмов, определяющих метаболическое программирование, осуществлено на многих модельных организмах [37]. Долговременное наблюдение за животными после воздействия внутриутробного недоедания обычно позволяет обнаружить изменения в структурах основных органов, таких как почки и поджелудочная железа.

Причинно-следственные связи перестройки тканей и органов, вызванной процессом программирования в раннем онтогенезе, с заболеваниями позднего возраста изучены достаточно подробно. Однако конкретные молекулярные механизмы, определяющие эти ассоциации, выяснены недостаточно. В представленном обзоре описаны результаты экспериментальных исследований, которые помогают выявить не только механизмы непосредственной реакции на ограничение рациона (ОР) во время развития, но и дальнейшие пути развития хронических патологий вследствие метаболического программирования.

Исследование влияния голодания в раннем онтогенезе на жизнеспособность и продолжительность жизни экспериментальных животных

Большинство экспериментальных исследований, посвященных изучению пищевого программирования, осуществлено на мелких видах животных (крысах, мышках, морских свинках), поскольку они имеют короткий срок беременности и небольшую продолжительность жизни, а также относительно хорошо изученный геном. Небольшое количество

подобных экспериментов осуществлено на овцах и низших приматах [48].

В первых исследованиях механизмов метаболического программирования на животных моделях были предприняты попытки воспроизведения наиболее изученных к тому времени эпидемиологических ассоциаций. Например, использовали вмешательства, которые провоцировали снижение массы тела при рождении: ограничение питания матери или перевязку маточных артерий для устранения поступления питательных веществ к эмбриону [66]. В некоторых исследованиях практиковали инъекции синтетических глюкокортикоидов беременным особям [14]. Более специфические экспериментальные подходы были сосредоточены на манипуляции отдельными компонентами материнской диеты, например, в ней ограничивали количество микроэлементов (в том числе железа, цинка, натрия и кальция), а во многих исследованиях сокращали потребление белков [24, 49]. В последующих разделах представлены результаты подобных исследований, осуществленных, главным образом, на грызунах.

Долговременные метаболические последствия неполноценного питания в раннем онтогенезе

Животные, которые внутриутробно голодали, обычно имели сниженную массу тела при рождении. В ряде случаев, однако, ограничение белка в рационе беременных крыс не замедляло рост плода и ускоряло его на более поздних стадиях беременности [38]. В большом количестве исследований обнаружены долгосрочные метаболические и физиологические последствия подобных вмешательств, такие как повышенное кровяное давление, нарушение гомеостаза глюкозы, инсулинрезистентность, ожирение, изменения пищевого поведения и наличие хронических заболеваний почек у потомков на поздних этапах их жизни [37].

Нарушение толерантности к глюкозе наблюдали у потомства крыс и мышей, которых содержали на диете с ограничением белка. Впоследствии у них можно было легко провоцировать ожирение, используя пищу с большим количеством жиров [50]. А в исследованиях на овцах выявлены нарушения, проявляющиеся при нагрузке глюкозой [65]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что пищевое программирование связано с повышением чувствительности к инсулину и с ускоренной реакцией на чистую глюкозу у молодых потомков [53]. Были выявлены половые различия

в развитии подобного фенотипа, в частности, показано, что самки крыс, развивающиеся в условиях неполноценного питания на протяжении пренатального периода онтогенеза, впоследствии могут поддерживать нормальный гомеостаз глюкозы эффективнее самцов [19].

Экспериментальные исследования на грызунах, осуществленные еще в начале прошлого века, показали, что неполноценное питание влияет не только на параметры жизнеспособности, но и на продолжительность жизни животных [57]. Позже R. McCarrison доказал возможность влияния разных вариантов свойственной людям диеты на рост и развитие экспериментальных животных [45]. В частности, грызуны, которых содержали на типичном для Южной Азии рисовом рационе, росли медленнее по сравнению с теми, которых вскармливали пищей, содержащей большое количество белков и микроэлементов, что характерно для Северной Европы. Дальнейшие исследования на крысах, осуществленные в 1960–70-х гг., продемонстрировали, что животные, которые находились на ограниченном рационе в течение эмбрионального или неонатального периодов, оставались небольшими в течение всей последующей жизни, а те, которые страдали от голода на более поздних этапах развития, демонстрировали только временное замедление роста [44].

Данные, полученные при исследовании голода в Голландии 1944–1945 гг., которые демонстрируют, что у людей материнское недоедание во время беременности может приводить к ожирению потомства во взрослом возрасте [58], были подтверждены и в экспериментах на грызунах. В своих работах M. Vickers с коллегами показали, что выращивание самок крыс на корме с ограниченным содержанием белка и большим количеством жиров вызывает у них увеличение массы тела и приводит к значительному ожирению их потомков [65]. Считается, что повышение массы тела частично связано с нарушением пищевого поведения. Ограничение белка в материнской диете изменяет поведенческие паттерны, связанные с ощущением сытости у крыс, возможно, в результате изменения состояния серотониновых рецепторов гипоталамуса. Так, крысы, «запрограммированные» ограничением белков в период развития, во взрослом возрасте склонны потреблять корм с повышенным содержанием жиров, в то время как потомство грызунов, которые во время беременности получали полный спектр пищевых компонентов, демон-

стрировало склонность к избиранию полноценной диеты [40].

Наиболее выраженным долгосрочным последствием неадекватного питания матери является повышение АД у потомков на поздних этапах их жизни. Это было продемонстрировано в отношении как недостаточного питания (ограничения количества пищи либо снижения количества белка/микроэлементов в рационе), так и материнского переедания (высокого содержания жира в корме или материнского ожирения) [24]. S. Langley-Evans и его коллеги сообщили, что повышенное давление, запрограммированное гипопроотеинемией, начинает развиваться уже в раннем возрасте крыс [38]. К подобному результату приводило и введение матерям дексаметазона [14]. А вот гипертензия, запрограммированная дефицитом железа, оказалась характерна для молодых взрослых крыс, но ей предшествовал короткий период пониженного давления [24]. Гипертензия, спровоцированная ограничением материнского рациона или перекормом экспериментальных животных, проявлялась позже, обычно в 6–12-месячном возрасте [66]. Во многих исследованиях на животных получены данные, свидетельствующие о половых различиях в программировании АД. Например, среди потомства овец, получавших во время периконцепционного периода пищу с недостатком веществ, являющихся метильными донорами, высокое давление было характерным только для самцов [56]. В ряде работ было продемонстрировано, что эффект внутриутробного программирования повышенного АД во взрослом возрасте может передаваться и последующим поколениям [29].

Недостаточное пренатальное питание может обуславливать развитие атеросклероза. Грызуны не подвержены этой патологии вообще, но ее можно изучать на разных моделях трансгенных мышей. Z. Yates и соавт. обнаружили, что частота возникновения атеросклеротических повреждений при содержании мышей линии *ApoE*3 Leiden* на диете с высоким содержанием холестерина была значительно выше у потомства самок, которых во время развития кормили гипопроотеиновой пищей [67]. Эти наблюдения дополняют результаты С. Napoli с коллегами, которые показали, что проявления атеросклероза могут присутствовать у человека уже на стадии развития плода, и они намного более выражены на фоне материнской гиперхолестеринемии [46].

В ряде работ выявлена связь массы тела при рождении с риском развития хронической болезни

почек у людей [35]. А в исследованиях, проведенных на крысах, мышах и овцах, показано, что количество нефронов в почках (которое является важным маркером функциональной способности этих органов) сильно зависит от материнского питания [62]. Недоедание в периоды ключевых фаз нефрогенеза уменьшает количество нефронов до 40%. Существуют доказательства того, что ограничение потребления белков во время развития провоцирует преждевременное снижение функциональности почек с возрастом, а связанные с этим окислительные процессы способствуют повреждению тканей [36].

В отличие от ограничения калорий после рождения, что, как известно, приводит к замедлению старения и увеличению долголетия разных видов млекопитающих, показано, что пренатальное недоедание сокращает жизнь крыс и мышей. Ограничение белка в рационе крыс во время беременности увеличивало продолжительность жизни самок, но увеличивало смертность у их потомков женского пола [54]. S. E. Ozanne и ее соавт. в ряде своих работ также обнаружили, что долголетие крыс и мышей в значительной степени зависит от количественного и качественного состава рациона на протяжении внутриутробного периода или в начале постнатального развития [18, 49]. Потомки животных, содержащихся на стандартном корме и вскормленные особями, которые находились на белково-ограниченной диете, росли медленнее в период лактации и имели большую продолжительность жизни, чем потомство, вскормленное самками, не ограниченными в питании. И — наоборот: потомки, рождённые животными, содержащимися на гипопроотеиновой диете во время беременности, при рождении были меньшего размера, а в условиях нормального питания во время лактации демонстрировали компенсаторный (ускоренный) постнатальный рост и уменьшенную продолжительность жизни при дальнейшем содержании на стандартном корме. Примечательно, что к подобным эффектам могут приводить определенные генетические манипуляции, касающиеся сигнального пути инсулин/*IGF1*, играющего ключевую роль в углеводном обмене и в усвоении аминокислот. В исследованиях, проведенных на мышах-карликах *Ames* и *Snell*, у которых функция передачи сигналов инсулин/*IGF1* была снижена в связи с дефицитом гормона роста, продемонстрирована важная роль инсулин/*IGF1* сигналинга в регуляции продолжительности жизни млекопитающих [13]. В других работах выявлено, что самки мышей с нокаутированным ге-

ном рецептора *IGF1* имеют фенотип долгожителей. Выказано предположение, что они живут дольше контрольных животных по причине того, что липидспецифический рецептор инсулина у них более эффективно поддерживает митохондриальную активность в жировых тканях. Нокаутирование гена инсулинорецепторного субстрата 1 (*IRS1*) также привело к увеличению продолжительности жизни самок мышей, которое сопровождалось снижением количества маркеров старения [55].

Снижение концентрации глюкозы и инсулина в крови потомков матерей, содержавшихся на нормальном рационе (НР) во время беременности и на корме с ограничением белкового компонента (ОБ) во время лактации (НР/ОБ-мышь), может свидетельствовать о том, что эти животные более чувствительны к инсулину. Подобные эффекты часто проявляются у мышей с увеличенной продолжительностью жизни вследствие генетических мутаций или содержащихся в условиях ОР. Известно, что ОР во взрослом возрасте приводит к снижению уровню глюкозы в плазме крови и уменьшению концентрации инсулина в течение всей жизни крыс [42]. А долгоживущие мутантные мыши-карлики с дефицитом гормона роста характеризуются гиперинсулинемией и общим увеличением чувствительности к инсулину [43]. Долгоживущим НР/ОБ-мышам свойственны фенотипические проявления, подобные тем, которые проявляются у долгоживущих мышей-карликов, а также у грызунов и людей, развивающихся в условиях ОР. Кроме того, выявлено, что НР/ОБ-крысы характеризуются значительным снижением концентрации инсулина натошак в 21-суточном возрасте [41].

Чувствительность организма НР/ОБ-мышей к инсулину проявляется в их профиле экспрессии белков инсулиновых сигнальных молекул. Выявлено, что количество *IRS1* и протеин-киназного комплекса ζ (*PKC\zeta*) в скелетных мышцах НР/ОБ-мышей является значительно большим по сравнению с контрольной группой [18]. *IRS1* принадлежит к семейству адапторных молекул *IRS*, а тирозин фосфорилируется в ответ на активацию инсулиновых рецепторов вследствие связывания инсулина. После этого тирозин-фосфорилированный *IRS1* мобилизует эффекторные молекулы подчиненного уровня, которые, в свою очередь, активируют низшие сигнальные пути. Таким образом, *IRS1* является первой (и основной) ступенью в сигналинге инсулина. Это подтверждается тем фактом, что уменьшение количества белков *IRS* и, собственно, *IR* влияет на сопротивление инсу-

лину при диабетическом состоянии у грызунов и людей. Снижение уровня фосфорилирования *IRS1* на *Tyr612* и *Akt* (протеинкиназы *B*) на *Ser473* в мышечной ткани НР/ОБ-мышей может свидетельствовать о том, что циркулирующего инсулина у этих животных значительно меньше. Интересно, что фосфорилирование *IRS1* на *Ser307* также снижалось в мышечной ткани НР/ОБ-мышей при сравнении их с контрольной группой. Фосфорилирование сериновых остатков, как правило, оказывает негативное влияние на сигнализацию *IRS1* и, тем самым, обеспечивает механизм отрицательной обратной связи, увеличиваясь при состоянии инсулинрезистентности.

PKC\zeta — это другой низший эффектор инсулинового сигнального пути, который играет важную роль в активации ответа транспорта глюкозы. В отличие от НР/ОБ-мышей, уровни экспрессии белков сигнальных молекул инсулина в мышечной ткани потомков матерей, содержавшихся на корме с ограничением белкового компонента во время беременности и на нормальном рационе во время лактации (ОБ/НР-мышь), снижались. Значительное уменьшение количества белка *PKC\zeta* и субъединиц $\rho85$ и $\rho110\beta$ *PI3*-киназы привело к снижению концентрации инсулина. Показано, что фосфорилирование *IRS1* на *Tyr612* было существенно снижено по сравнению с контрольной группой, хотя уровень инсулина натошак у ОБ/НР-мышей не отличался от такового у контрольных животных. Кроме того, и уровень *Ser473*-фосфорилированного *Akt* был также заметно снижен по сравнению с контрольной группой. Эти наблюдения показывают, что низкая масса тела при рождении и последующий быстрый компенсаторный рост связаны со снижением количества ключевых сигнальных белков инсулина [18]. Продемонстрированная ранее повышенная склонность потомков к инсулинрезистентности и сахарному диабету 2-го типа (СД 2-го типа) при ограничении белка в рационе беременных крыс может быть связана с определенными изменениями в экспрессии компонентов сигнального пути инсулина, включая снижение экспрессии *PKC\zeta* и каталитической субъединицы $\rho110\beta$ *PI3*-киназы [51]. Результаты недавних исследований на мышцах и крысах свидетельствуют о том, что снижение уровня экспрессии этих ключевых сигнальных молекул может быть выявлено уже в раннем возрасте, и, кроме того, оно существенно влияет на последующее развитие разных заболеваний [41].

Роль эпигенетических механизмов в процессах онтогенетического программирования

Старение является сложным процессом, вследствие которого возникает постепенное уменьшение способности к поддержанию гомеостаза. В него вовлечены многие факторы, которые зависят от транскрипционных изменений генома в преклонном возрасте. Ранее в геронтологических исследованиях большое внимание уделяли изучению генетической программы старения. Но в последние годы все более активно изучают эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и синтез некодирующих РНК, от которых в значительной степени зависят функциональные изменения генома, сопровождающие старение. Метилирование ДНК обычно приводит к подавлению транскрипции генов, а ацетилирование гистонов, входящих в состав хроматина, напротив, ассоциировано с увеличением уровня экспрессии. С возрастом увеличивается уровень стохастической дерегуляции генной экспрессии, вызванной ошибками при воспроизведении эпигенетических паттернов в ряду клеточных поколений. R. Holliday назвал такие стохастические эпигенетические изменения «эпимутациями» [33]. Позже было обнаружено, что эпимутации являются ключевым фактором возрастного увеличения заболеваемости раком и могут играть значительную роль в развитии других ассоциированных со старением заболеваний.

Высказано предположение, что накопление эпимутаций в течение жизни является одной из основных причин снижения функциональности генов с возрастом [17]. Большинство эпигенетических модификаций, однако, являются систематическими, так как ДНК направленно реагирует на стимулы окружающей среды путем изменения своего эпигенетического статуса для адаптации и поддержания надлежащей функциональности. Предполагается, что изменения экспрессии генов при старении являются, преимущественно, негативными. В частности, выявленное в большом количестве работ, начиная еще с классических исследований Б. Ф. Ванюшина и соавт. [3–6], возрастзависимое гипометилирование ДНК может приводить к хромосомной нестабильности, а гиперметилирование определенных промоторных сайтов подавляет экспрессию нормальных генов (например, генов-супрессоров опухолей). Зависящее от возраста гипо- или гиперметилирование может ослаблять или усиливать чувствительность нормального гена к сигналам окружающей среды, что

приводит к общему функциональному истощению и нарушению гомеостаза [27].

Такие изменения могут быть результатом «эпигенетического дрейфа» вследствие воздействия окружающей среды. M. Fraga и соавт. обнаружили, что паттерны метилирования ДНК и ацетилирования гистонов меняются с возрастом у всех изученных ими монозиготных близнецов, но те, которые имели разный образ жизни и провели вместе меньшую часть жизни, демонстрировали более выраженные эпигенетические несоответствия [23]. Эти результаты показывают, что эпигенетические изменения возникают в течение жизни не только стохастически, но могут быть связаны и с эпигенетическим дрейфом, направленным факторами окружающей среды. Таким образом, ассоциированные с возрастом изменения эпигенома можно рассматривать как процесс импринтинга (запечатления) информации о разных средовых воздействиях на протяжении жизни, в том числе и об особенностях питания организма.

Известно, что в течение раннего развития «эпигенетический ландшафт» является более лабильным, чем во взрослом возрасте, поэтому факторы окружающей среды в пренатальной жизни имеют наибольший потенциал для воздействия на эпигеном [60]. Уже накоплено много данных, указывающих на важную роль эпигенетической регуляции в онтогенетическом программировании. Геном проявляет наибольшую эпигенетическую пластичность на самых ранних стадиях развития при формировании различных органов и тканей в организме. У млекопитающих есть два основных периода эпигенетических модификаций — гаметогенез и ранний эмбриогенез. Первая волна общего геномного деметилирования происходит еще до оплодотворения, на стадии миграции примордиальных половых клеток, а перед самым оплодотворением запускается процесс реметилирования генома. Ранний эмбриогенез характеризуется второй волной деметилирования, и паттерны метилирования восстанавливаются уже после имплантации бластоциста. Предполагается, что эти фазы деметилирования и дальнейшего реметилирования генома играют ключевую роль в удалении приобретенных в течение жизни эпигенетических модификаций. Поэтому эпигеном, по всей видимости, является особенно чувствительным к воздействию негативных факторов на стадиях гаметогенеза и раннего эмбриогенеза [64].

Уже неоднократно показано, что пищевые и эндокринные факторы обладают способностью пере-

программировать эпигенотип зародыша [22]. На сегодняшний день изменения в эпигенетических путях считаются ключевым механизмом, который связывает события ранней жизни с возрастными заболеваниями, такими как рак, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии, а также СД 2-го типа. Кроме того, нарушение эпигенетической регуляции может быть важным фактором старения всего организма [32].

В 1962 г. J. Neel выдвинул гипотезу «экономного генотипа» (*thrifty genotype*), согласно которой гены, помогавшие нашим предкам выжить в периоды голода за счет накопления жира, сегодня, когда пища в изобилии, способствуют развитию ожирения и возникновению СД 2-го типа [47]. В 1992 г. С. Hales и D. Barker предложили гипотезу «экономного фенотипа», согласно которой факторы окружающей среды, которые влияют на организм в ранний период жизни (прежде всего — недостаточное питание), могут повышать риск развития СД 2-го типа [28]. Согласно этой гипотезе, неполноценное питание во время внутриутробного онтогенеза приводит к долгосрочным адаптивным изменениям в глюкозо-инсулиновом обмене веществ (снижению способности к секреции инсулина и развитию инсулинрезистентности), что, наряду с повышенной способностью накапливать жир, улучшает выживаемость в условиях постнатального недостатка пищевых компонентов. Однако, поскольку период онтогенетической пластичности заканчивается довольно рано, несоответствие реальных условий существования (в частности, нормальное количество доступных питательных веществ) с теми, которые были «запрограммированы» пренатально, может привести к выбору неадекватной траектории развития с неблагоприятными последствиями для здоровья в дальнейшей жизни, то есть к возникновению СД 2-го типа и других проявлений метаболического синдрома. Считается, что ограничение роста плода, которое сопровождается последующим быстрым увеличением массы тела в период раннего детства («компенсаторным ростом»), также играет важную роль в возникновении ожирения и инсулинрезистентности.

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов является одним из ключевых механизмов, посредством которых генетическая предрасположенность и неблагоприятные условия окружающей среды могут привести к СД 2-го типа. Ряд исследований свидетельствует о том, что под влиянием определенных средовых факторов могут возникать эпи-

генетические изменения экспрессии ключевых генов, связанных с возникновением СД 2-го типа, но имеющих важное значение для развития поджелудочной железы и β -клеток, периферического усвоения глюкозы и инсулинрезистентности, а также для возникновения атеросклероза [52]. R. Stöger на основе элементов концепций экономного фенотипа и экономного генотипа синтезировал гипотезу «экономного эпигенотипа» [59]. В соответствии с R. Stöger, эффективность анаболического метаболизма («метаболическая бережливость») обеспечивается вовлеченностью большого количества генов, образующих устойчивую сеть генетических взаимодействий. В условиях внутриутробного недоедания в генах, вовлеченных в эту сеть, возникают компенсаторные эпигенетические изменения, касающиеся, в первую очередь, адипогенных генов и сети генов энергетического метаболизма, вследствие чего метаболический фенотип оптимизируется для выживания в этих условиях.

Как было отмечено выше, у людей, как и у всех млекопитающих, ранний период внутриутробного развития является наиболее чувствительной стадией в процессе онтогенетического программирования. И хотя механизмы, связывающие пренатальное воздействие голода с состоянием здоровья взрослого населения, до сих пор окончательно не выяснены, обнаружено, что они могут проявляться в виде устойчивых эпигенетических изменений. В исследованиях В. Heijmans и соавт. [30] установлено, что лица, перенесшие Голландский голод 1944–1945 гг. в начале гестационного периода, имели гораздо более низкий уровень метилирования гена *IGF-2* (ключевого фактора роста и развития), чем люди контрольной группы через 60 лет после голода. В более поздней работе тех же авторов при исследовании 15 локусов у пациентов с изменениями в обмене веществ и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что *IGF-2* был гипометилирован у лиц, чьи матери были подвергнуты воздействию голода периконцепционно, тогда как *IL-10*, гуанин нуклеотид-связывающий белок, лептин, АТФ-связывающий каскадный *A1* и материнско-экспрессированный *3 (me3)* оказались гиперметилированы. Эти данные говорят о том, что различия в метилировании ДНК, индуцированные воздействием пренатального голода, могут сохраняться в течение всей жизни человека [61].

Уже известно, что такие условия окружающей среды, как питание, имеют существенное значение в этиологии заболеваний, но влияют по-разному, в

зависимости от генетической предрасположенности лиц, подвергающихся действию одного и того же фактора. В частности, рак является последствием расстройства клеточных процессов, регулирующих деление, терминальную дифференциацию и апоптоз, из-за чего возникает повреждение генетического материала клетки. Роль мутаций генов в этиологии рака неоспорима, однако появляется все больше доказательств того, что потенциально опасными могут быть и эпигенетические процессы, такие как метилирование ДНК и ковалентные модификации гистонов. Подобные эпигенетические изменения приводят к изменению активности генов, а значит, и к нарушению клеточной регуляции. Однако основные последствия этих процессов могут проявиться только тогда, когда ген подвергается соответствующему сигналу из окружающей среды, индуцирующему возникновение дерегуляции клеточных функций вследствие определенных эпигенетических изменений [16].

Индукцированные воздействием определенных факторов окружения эпигенетические изменения могут передаваться в ряду поколений (трансгенерационное наследование), что также свидетельствует о возможном участии в этих процессах эпигенетических механизмов, в частности метилирования ДНК и ковалентных модификаций гистонов [16]. Некоторые из генов, которые демонстрируют устойчивые изменения экспрессии после пренатального недоедания, являются факторами транскрипции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития и гомеостаза, например, α -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (*PPAR α*) и глюкокортикоидные рецепторы (*GR*) [39]. Изменения регуляции экспрессии ключевых транскрипционных факторов могут влиять на реализацию большого количества метаболических путей и на развитие организма. Метилирование ДНК также играет ключевую роль в дифференциации клеток, связанной с репрессией специфических генов в процессе развития и дифференциации отдельных тканей [31].

Эпигенетическая регуляция промоторов генов устанавливается в процессе развития и является ответственной за паттерны транскрипционной экспрессии и репрессии генов взрослых. Было показано, что в период эмбриогенеза такие вмешательства, как отсутствие материнского ухода или перевязка маточных артерий у плода, приводят к эпигенетической модуляции транскрипции генов [16]. Вмешательства в материнское питание влияют на одноуглеродный метаболизм и могут индуцировать

изменения в метилировании ДНК и в экспрессии генов у потомков, сохраняющиеся во взрослом возрасте. Показано, что даже незначительные изменения в потреблении самками макроэлементов во время беременности индуцируют снижение общего уровня метилирования промоторов *PPAR α* и *GR* и повышение уровня их экспрессии в печени потомков. Также выявлено увеличение уровня экспрессии мишеней для генов *PPAR α* и *GR*, таких как ацил-КоА-оксидазы и фосфоэнолпируват-карбоксикиназы, а это подтверждает предположение, что изменения эпигенетической регуляции определенных транскрипционных факторов могут долговременно влиять на ключевые метаболические пути [39]. Анализ последовательности промотора *PPAR α* показал, что статус метилирования определенных CpG динуклеотидов может быть изменен при использовании в период беременности гипопротеинового корма. Метилирование промоторов *PPAR α* и *GR* было снижено в сердце животных, чьих матерей во время беременности содержали на пище с сокращением количества белков. Снижение уровня метилирования промотора *GR* было связано с модификацией гистонов, которые способствуют транскрипции, в то время как те, которые подавляют экспрессию гена, изменялись незначительно [16].

Эндокринное программирование в период внутриутробного развития

Ключевую роль в процессе онтогенетического программирования играют гормональные изменения, а концентрации гормонов и их биологическая активность существенно зависят от действия факторов окружающей среды, в частности количественного и качественного состава пищи. Продемонстрировано, что неполноценное питание, гипоксемия и другие стрессы могут изменять концентрации многих гормонов, в частности глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста (*GH*), инсулиноподобных факторов роста (*IGFs*), лептина, гормона щитовидной железы и плацентарных гормонов (эйкозаноидов, половых стероидов, плацентарного лактогена), в организмах матери и плода [7, 9, 32]. Ассоциированные с внутриутробной задержкой роста (ВУЗР) состояния характеризуются снижением уровня анаболических и увеличением концентрации катаболических гормонов у эмбриона [22]. Эти эндокринные изменения, напрямую или опосредованно, влияют на развитие плода, изменяя поступление, поглощение и метабо-

лическое предназначение питательных веществ в фетоплацентарных тканях. Внутриутробные изменения концентраций глюкокортикоидных, андрогенных и тиреоидных гормонов вызывают долгосрочные последствия для сердечно-сосудистой, репродуктивной и метаболической систем [22].

Ряд экспериментальных исследований показал, что ВУЗР приводит к долговременной (иногда пожизненной) дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, которая играет существенную роль в реакциях организма на стрессорные ситуации. Следствием подобного программирования является эпигенетическое ремоделирование хроматина, которое приводит к изменению экспрессии генов во многих органах, участвующих в активации реакций ГГН-системы в гиппокампе и периферических тканях. Программирование ГГН-оси также заключается в изменении экспрессии гипокампально-глюкокортикоидных рецепторов (ГГР) — важных регуляторов ее реактивности, а постнатальные изменения в гипокампальном профиле ГГР и в общей экспрессии их мРНК могут быть причиной связанного с ВУЗР перепрограммирования ГГН-оси [26].

Решающее значение для правильного роста и развития плода имеет плацента, поэтому вмешательство в функции её генов могут вызвать изменения во внутриматочной среде, приводя к дальнейшим негативным последствиям для здоровья. А. Filiberto и соавт. проанализировали 480 человеческих плацент и рассмотрели, как выборочное метилирование экзона ГГР гена *1F* связано с ростом плода [21]. Была обнаружена выраженная взаимосвязь выборочного метилирования генов ГГР и слишком большого для гестационного возраста размера тела. В этом исследовании впервые были продемонстрированы ассоциации между размером ребенка и эпигенетическими изменениями ГГР генов. Такие данные позволяют предположить, что метилирование ДНК может быть одним из важнейших факторов влияния на функции плаценты.

GH/IGF-ось играет фундаментальную роль в соматическом росте и дифференциации клеток, а также в обмене веществ и выживании организма. Считается, что процессы, которые объединяют питание, метаболизм и рост, в значительной мере определяются взаимосвязями инсулина, *GH*, *IGFs* и белков, связывающих *IGF* (*IGFBPs*). Инсулин плода и *IGFs* играют центральную роль в регуляции роста эмбриона, а *IGFs* и *IGFBPs* контролируют его питание. Задержка роста плода приводит к долгосрочным отклонениям в траекториях *GH/*

IGF-осей [22]. Например, показано, что лица, которые родились с большим для гестационного возраста размером тела, имеют значительно более низкие средние уровни *IGF-1*, *IGFBP-3* и соотношение *IGF-1/IGFBP-3* во взрослом возрасте, чем те, которые имели при рождении нормальный для гестационного возраста размер. Кроме того, отклонения в инсулиновом сигнальном пути способствуют возникновению возрастных заболеваний и увеличивают смертность, в то время как изменения в оси *GH/IGF-1* могут приводить к модификации (в определенных случаях — и увеличению) продолжительности жизни [53].

Модуляция эффектов пищевого программирования при помощи доноров метильных групп

Фенотипические изменения (гипертензия и эндотелиальная дисфункция), индуцированные у потомства крыс, матерей которых кормили в течение беременности пищей с ограничением белков, проявлялись существенно меньше при дальнейшем дополнении рациона потомков глицином или фолиевой кислотой, которые важны для метаболизма метильных групп [15]. Также при добавлении в корм фолиевой кислоты наблюдали уменьшение метилирования промоторов *PPARα* и *GR* в печени [39]. Таким образом, продемонстрировано, что одноуглеродный метаболизм играет ключевую роль в индукции подобных фенотипических изменений.

В этих процессах важным является взаимодействие метаболизма макроэлементов и микроэлементов, так как они могут по-разному влиять на метилирование промоторных участков регуляторных генов. Регуляторные гены играют важную роль в метаболической интеграции при реагировании на стресс (ген *GR*), а также в распределении жира (ген *PPARα*). Показано, что кормление гипопротеиновой пищей во время беременности приводит к повышению АД у поколения *F0* [39]. Кроме того, возникают дисфункции эндотелия, инсулинрезистентность и нарушение гомеостаза глюкозы в поколениях *F1*, *F2* и даже *F3*, несмотря на то, что их содержат на полноценном корме. Подобное трансгенерационное наследование нарушений метаболического гомеостаза свидетельствует о возможности долгосрочного (в течение нескольких поколений) сохранения паттернов метилирования ДНК определенных генов.

Наследования по женской линии оказалось достаточно для передачи подобной эпигенети-

ческой информации. *De novo* метилирование CpG-динуклеотида катализировалось ДНК-метилтрансферазами (*Dnmt*) 3a и 3b. Характер метилирования поддерживался в митозе при помощи генспецифического метилирования *Dnmt1* на полуметилированной ДНК. Кормление беременных крыс пищей с дефицитом белков привело к снижению уровня экспрессии *Dnmt1* и к связыванию *Dnmt1* на промоторе GR. Тем не менее, экспрессия *Dnmt3a*, *Dnmt3b* и метилсвязывающего домена-2, а также связывание *Dnmt3a* на промоторе GR оставались неизменными [39]. Это означает, что снижение уровня метилирования промотора GR и, возможно, других генов, например *PPARα*, в печени потомства зависит от качественного состава материнского питания. Модуляция различий в экспрессии *Dnmt1* в процессе одноуглеродного метаболизма обеспечивает связь между материнской диетой и эпигенетической регуляцией экспрессии генов у плода. Это подтверждает вывод, что уменьшенную экспрессию *Dnmt1*, индуцированную снижением содержания белка в пище во время беременности, можно предотвратить за счет увеличения содержания фолиевой кислоты в рационе, что и соответствует центральной роли *Dnmt1* в индукции измененного метаболического гомеостаза [15].

Предложены два возможных механизма, за счет реализации которых содержание на белково-ограниченной диете во время беременности может изменять одноуглеродный метаболизм. Во-первых, вполне возможно, что снижение количества доступного глицина приводит к изменению потока метильных групп между разными метаболическими путями, сопровождающемуся снижением скорости реметилирования гомоцистеина в метионин. Во-вторых, повышение уровня материнских кортикостероидов в результате пищевого стресса может уменьшить количество фолиевой кислоты [39]. Был предложен механизм индукции изменения фенотипа потомства вследствие того, что промоторы определенных генов деметилируются во время митоза за счет уменьшения экспрессии *Dnmt1*. Этот процесс сопровождается снижением связывания гистонов MeCP2 (*methyl CpG binding protein 2*) деацетилаз-гистонового метил-трансферазного комплекса, что приводит к сохранению модификации гистонов, которые способствуют транскрипции [16].

Продемонстрировано, что добавление фолиевой кислоты к диете с пониженным уровнем белка, на которой животные находились в период вну-

триутробного развития, нивелирует многие негативные последствия гипопротеинемии в отношении АД и сосудистой реактивности, а также в отношении метилирования промоторных регионов *PPARα* и GR [16]. Если же рацион с пониженным содержанием белка был дополнен фолиевой кислотой на постнатальном этапе развития, АД, напротив, повышалось, а в крови увеличивалась концентрация триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот. Также постнатальное добавление фолиевой кислоты привело к увеличению массы тела, снижению концентрации β-гидроксibuтирата и триглицеридов в плазме. В печени потомков животных, получавших фолиевую кислоту, был обнаружен повышенный уровень метилирования промоторных регионов *PPARα* и GR, а также пониженный уровень метилирования в области промотора инсулинового рецептора. Высказано предположение, что такое различие эффектов фолиевой кислоты связано с тем, что во время беременности эффект от её дополнительного потребления может быть буферизован материнским метаболизмом, а вот на постнатальном этапе развития потомство подвергается непосредственному воздействию этого вещества, получая его с пищей [16].

Неоднозначные последствия вмешательств, корректирующих воздействие неполноценной диеты, обнаружены и в других исследованиях. Так, показано, что у крыс экспрессия 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 в ответ на лептиновые добавки в возрасте от 3 до 10 дней жизни увеличена у потомства, матери которого питались полноценно, но снижена у детёнышей особей, страдающих от недоедания. Однако у первых лептин повышал уровень экспрессии *PPARα*, а у вторых — подавлял ее [25].

Заключительные замечания

Во многих исследованиях последних лет получены данные, что питание в период развития является одним из важных факторов, влияющих на состояние здоровья и риск возникновения возрастзависимых заболеваний [27]. В своем недавнем обзоре Z. Hochberg и соавт. отметили, что, поскольку разные питательные компоненты могут проникать в организм ребенка через плацентарный барьер и/или молоко матери, известное выражение «ты ешь то, что ты ешь», следовало бы дополнить фразой: «ты ешь то, что твоя мать ела, когда была беременна тобой и кормила тебя» [32].

Большинство авторов сходятся во мнении, что основным молекулярным механизмом, обуславливающим эффекты метаболического программирования в позднем онтогенезе, является долговременная модификация эпигенетических процессов. Известно, что, в отличие от сравнительно консервативной генетической информации, эпигенетические маркеры проявляют способность к чрезвычайно динамичному и потенциально обратимому реагированию на изменения окружающей среды. Обратимость возникающих в раннем возрасте и потенциально неблагоприятных для здоровья эпигенетических изменений может предоставить перспективу для разработки новых профилактических и терапевтических стратегий [63]. Разработка и использование подобных стратегий в клинической практике предоставила бы возможность исправлять индуцированные в раннем онтогенезе нарушения экспрессии генов, приводящие к возникновению хронических заболеваний, что, в свою очередь, позволило бы улучшить общее состояние здоровья и увеличить длительность жизни людей. Доказательства эффективности применения подобных терапевтических средств получены во многих экспериментальных исследованиях последних лет [12, 15, 63].

Несбалансированность питания, как и десятилетия тому назад, является одной из важнейших проблем здравоохранения. Отличием является то, что, в то время как в развивающихся странах по-прежнему основной проблемой является недостаточное питание, то в развитых странах, напротив, все больше проявляются негативные последствия для здоровья людей избыточного или качественно неполноценного питания. В связи с этим, оптимизация условий питания на ранних стадиях жизни может иметь важные последствия для улучшения здоровья населения как развивающихся, так и высокоразвитых стран.

Литература

1. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М., Лизун И. О. Антигипертензивный и другие эффекты разгрузочно-диетической терапии у больных с артериальной гипертензией и ожирением // Укр. кардиол. журн. 2005. № 2. С. 85–90.
2. Вайсерман А. М., Халангот Н. Д., Писарук А. В. и др. Предрасположенность к диабету 2 типа у жителей Украины, пренатальное развитие которых проходило во время голода 1932–1933 гг. // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 588–592.
3. Ванюшин Б. Ф. Метилирование ДНК в клетках различных организмов // Успехи соврем. биол. 1974. Т. 77. № 2. С. 68–90.
4. Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Медицина, 1977.
5. Ванюшин Б. Ф., Романенко Е. Б. Изменение метилирования ДНК крыс в онтогенезе и под влиянием гидрокортизона // Биохимия. 1979. Т. 44. С. 78–85.
6. Ванюшин Б. Ф., Зиньковская Г. Г., Бердышев Г. Д. Возрастное уменьшение уровня метилирования ДНК у крупного рогатого скота // Молекул. биол. 1980. Т. 14. С. 857–866.
7. Науменко Е. В., Дыгало Н. Н., Маслова Н. Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе // В сб.: Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990. С. 40–54.
8. Рачков Б. М., Юрьев П. В., Макаров В. П. Исходы длительного голодания у лиц, переживших блокаду Ленинграда, и членов их семей // В сб.: Остеохондрозы и пограничные состояния. СПб., 1993. С. 13–18.
9. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемія, 2004.
10. Хорошинина Л. П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокадного Ленинграда). СПб.: СПбМАПО, 2002.
11. Хорошинина Л. П., Жаворонкова Н. В. Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 684–687.
12. Barouki R., Gluckman P. D., Grandjean P. et al. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health // Environm. Hlth. 2012. Vol. 11. P. 42.
13. Bartke A., Brown-Borg H. Life extension in the dwarf mouse // Curr. Top Dev. Biol. 2004. Vol. 63. P. 189–225.
14. Benediktsson R., Lindsay R. S., Noble J. et al. Glucocorticoid exposure in utero — new model for adult hypertension // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 339–341.
15. Brawley L., Torrens C., Anthony F. W. et al. Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy // J. Physiol. 2004. Vol. 554. P. 497–504.
16. Burdge G. C., Lillycrop K. A., Jackson A. A. Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? // Brit. J. Nutr. 2009. Vol. 101. P. 619–630.
17. Calvanese V., Lara E., Kahn A., Fraga M. F. The role of epigenetics in ageing and in age-related diseases // Aging Res. Rev. 2009. Vol. 8. P. 268–276.
18. Chen J. H., Martin-Gronert M. S., Tarry-Adkins J., Ozanne S. E. Maternal protein restriction affects postnatal growth and the expression of key proteins involved in lifespan regulation in mice // PLoS One. 2009. Vol. 4. P. 49–50.
19. Erhuma A., Bellinger L., Bennett A. J., Langley-Evans S. C. Prenatal exposure to undernutrition and programming of responses to high fat feeding in the rat // Brit. J. Nutr. 2007. Vol. 98. P. 517–524.
20. Fernandez-Twinn D. S., Ozanne S. E. Early life nutrition and metabolic programming // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1212. P. 78–96.
21. Filliberto A. C., Maccani M. A., Koestler D. C. et al. Birthweight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta // Epigenetics. 2011. Vol. 6. P. 566–572.
22. Fowden A. L., Giussani D. A., Forhead A. J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences // Physiology (Bethesda). 2006. Vol. 21. P. 29–37.
23. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 10604–10609.
24. Gambling L., Maloney C. A., Andersen H. S., McArdle H. J. Maternal iron deficiency during pregnancy in the rat induces high blood pressure, obesity and dyslipidaemia in her offspring // Pediatr. Res. 2005. Vol. 58. P. 1024.
25. Gluckman P. D., Lillycrop K. A., Vickers M. H. et al. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 12796–12800.

26. Grace C. E., Kim S. J., Rogers J. M. Maternal influences on epigenetic programming of the developing hypothalamic–pituitary–adrenal axis // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2011. Vol. 91. P. 797–805.
27. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflügers Arch.* 2010. Vol. 459. P. 247–258.
28. Hales C. N., Barker D. J. Type 2 (non–insulin–dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Diabetologia.* 1992. Vol. 35. P. 595–601.
29. Harrison M., Langley–Evans S. C. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy // *Brit. J. Nutr.* 2008. Vol. 101. P. 1020–1030.
30. Heijmans B. T., Tobi E. W., Stein A. D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 17046–17049.
31. Hershko A. Y., Kafri T., Fainsod A., Razin A. Methylation of HoxA5 and HoxB5 and its relevance to expression during mouse development // *Gene.* 2003. Vol. 302. P. 65–72.
32. Hochberg Z., Feil R., Constancia M. et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. P. 159–224.
33. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects // *Science.* 1987. Vol. 238. P. 163–170.
34. Holloszy J. O., Fontana L. Caloric restriction in humans // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 709–712.
35. Hughson M. D., Gobe G. C., Hoy W. E. et al. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites // *Amer. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 18–28.
36. Joles J. A., Sculley D. V., Langley–Evans S. C. Proteinuria in aging rats due to low-protein diet during mid-gestation // *J. Developmental Origins Hlth Dis.* 2010. Vol. 1. P. 75–83.
37. Langley–Evans S. C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism // *J. Anat.* 2008. Vol. 215. P. 36–51.
38. Langley–Evans S. C., Welham S. J. M., Sherman R. C., Jackson A. A. Weanling rats exposed to maternal low protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension // *Clin. Sci.* 1996. Vol. 91. P. 607–615.
39. Lillycrop K. A., Phillips E. S., Jackson A. A. et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1382–1386.
40. Lopes de Souza S., Orozco-Solis R., Grit I. et al. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake // *Europ. J. Neurosci.* 2008. Vol. 27. P. 1400–1408.
41. Martin-Gronert M. S., Tarry-Adkins J. L., Cripps R. L. et al. Maternal protein restriction leads to early life alterations in the expression of key molecules involved in the aging process in rat offspring // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 294. P. 494–500.
42. Masoro E. J., McCarter R. J., Katz M. S., McMahan C. A. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use // *J. Geront.* 1992. Vol. 47. P. 202–208.
43. Masternak M. M., Al-Regaiey K. A., Del Rosario Lim M. M. et al. Effects of caloric restriction on insulin pathway gene expression in the skeletal muscle and liver of normal and long-lived *GHR–KO* mice // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 679–684.
44. McCance R. A. Food, growth, and time // *Lancet.* 1962. Vol. 2. P. 671–676.
45. McCarrison R. Nutrition and Health. London: Faber & Faber Ltd., 1953.
46. Napoli C. Developmental mechanisms involved in the primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011. Vol. 13. P. 170–175.
47. Neel J. V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? // *Amer. J. Hum. Genet.* 1962. Vol. 14. P. 353–362.
48. Omodei D., Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease // *FEBS Lett.* 2011. Vol. 585. P. 1537–1542.
49. Ozanne S. E., Hales C. N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice // *Nature.* 2004. Vol. 427. P. 411–412.
50. Ozanne S. E., Smith G. D., Tikerpae J., Hales C. N. Altered regulation of hepatic glucose output in the male offspring of protein-malnourished rat dams // *Amer. J. Physiol.* 1996. Vol. 270. P. 559–564.
51. Ozanne S. E., Olsen G. S., Hansen L. L. et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle // *J. Endocr.* 2003. Vol. 177. P. 235–241.
52. Pinney S. E., Simmons R. A. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes // *Trends Endocr. Metab.* 2010. Vol. 21. P. 223–229.
53. Rincon M., Rudin E., Barzilai N. The insulin/IGF-1 signaling in mammals and its relevance to human longevity // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 873–877.
54. Sayer A. A., Dunn R. L., Langley–Evans S. C., Cooper C. Intrauterine exposure to a maternal low protein diet shortens lifespan in rats // *Gerontology.* 2001. Vol. 47. P. 9–14.
55. Selman C., Lingard S., Choudhury A. I. et al. Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice // *Faseb. J.* 2008. Vol. 22. P. 807–818.
56. Sinclair K. D., Allegrucci C., Singh R. et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 19351–19356.
57. Slonaker J. R. The effect of different per cents of protein in the diet. IV. Reproduction // *Amer. J. Physiol.* 1931. Vol. 97. P. 322–328.
58. Stein A. D., Kahn H. S., Rundle A. et al. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine // *Amer. J. clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 869–876.
59. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? // *BioEssays.* 2008. Vol. 30. P. 156–166.
60. Thompson R. F., Einstein F. H. Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease // *J. Women’s Hlth.* 2010. Vol. 19. P. 581–587.
61. Tobi E. W., Heijmans B. T., Kremer D. et al. DNA methylation of *IGF2*, *GNASAS*, *INSIGF* and *LEP* and being born small for gestational age // *Epigenetics.* 2011. Vol. 6. P. 171–176.
62. Vehaskari V. M., Aviles D. H., Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. P. 238–245.
63. Verma M. Cancer control and prevention by nutrition and epigenetic approaches // *Antioxid. Redox. Signal.* 2012. Vol. 17. P. 355–364.
64. Vickaryous N., Whitelaw E. The role of the early embryonic environment on epigenotype and phenotype // *Reprod. Fertil. Dev.* 2005. Vol. 17. P. 335–340.
65. Vickers M. H., Gluckman P. D., Coveny A. H. et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. P. 4211–4216.
66. Woodall S. M., Johnston B. M., Breier B. H., Gluckman P. D. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring // *Pediat. Res.* 1996. Vol. 40. P. 438–443.
67. Yates Z., Tarling E. J., Langley–Evans S. C., Salter A. M. Maternal undernutrition programmes atherosclerosis in the *Apo E*3 Leiden* mouse // *Brit. J. Nutr.* 2008. Vol. 101. P. 1185–1194.

O. G. Zabuga, N. G. Akhaladze, A. M. Vaiserman

METABOLIC PROGRAMMING: THEORETICAL CONCEPTS AND EXPERIMENTAL EVIDENCE

D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodska, Kiev 04114, Ukraine;
e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

It is known that the poor nutrition during a fetal development may contribute to an increased risk of chronic diseases in adulthood. In a modern literature, this phenomenon is called «the nutritional programming of age-related pathologies». It is assumed that the qualitative or quantitative deficiency of certain nutritional components during an early development may lead to the adaptations that contribute to improved survival during the prenatal and early postnatal periods of an ontogenesis. However, the consequence of such adaptive changes may also be the development of various pathological processes at the later stages of life. Recent studies have shown that one of the major mechanisms involved in these adaptations is the epigenetic regulation of a gene activity. In this review, the experimental evidence is provided that processes arising from a quantitatively or qualitatively restricted diet during the early stages of development play an important role in the further life and can greatly influence risk of various age-related diseases and life span.

Key words: *diet restriction, metabolic programming, epigenetic mechanisms, life span*

*Н. А. Червякова¹, Н. С. Линькова¹, Н. И. Чалисова², Е. А. Концевая¹, С. В. Трофимова¹,
В. Х. Хавинсон^{1,2}*

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ ЕЕ СТАРЕНИИ

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

Установлено, что короткие пептиды вилон, тимоген, кристаген и R-1 обладают разными иммунопротекторными свойствами в отношении селезенки при ее старении. Пептиды R-1 и вилон активируют T-хелперы. Эффект вилона достигается за счет снижения уровня апоптоза клеток, а пептида R-1 — за счет усиления процессов пролиферации и дифференциации. Тимоген является активатором B-лимфоцитов и реализует свое действие путем снижения уровня апоптоза и стимуляции пролиферации клеток селезенки. Кристаген также активирует B-клеточное звено иммунной системы, но не влияет на процессы клеточного обновления в селезенке при ее старении.

Ключевые слова: иммунные клетки, пептиды, селезенка, старение

С возрастом увеличивается вероятность развития аутоиммунных, эндокринных, инфекционных и раковых заболеваний, что связано с инволюцией иммунной системы. В старении иммунной системы ключевую роль играет гетерогенная инволюция тимуса. У людей пожилого и старческого возраста значительная часть тимуса замещена жировой и соединительной тканью [8]. При этом инволютивные изменения селезенки изучены недостаточно, и вполне вероятно, что при старении часть функций тимуса делегируется селезенке.

Селезенка принимает участие в иммунном ответе, осуществляя пролиферацию и дифференциацию макрофагов и разных типов лимфоцитов. В пожилом возрасте функциональная активность селезенки снижается, однако изменения её иммунной функции при старении менее выражено по сравнению с тимусом. Селезенка является вторым по значимости после тимуса органом иммуногенеза, осуществляющим функционирование врожденного и приобретенного иммунитета. Селезенка характеризуется высокой специфичностью каждой зоны, определяющейся уникальным взаимодействием лимфоидных клеток и клеток стромы, создающих особое микроокружение на территории каждой из

зон селезенки и обеспечивающей формирование адекватного иммунного ответа [6, 14, 15].

Кроме того, при старении в селезенке наблюдается атрофия белой и красной пульпы, при этом число лимфатических узелков и размеры их центров уменьшаются. При возрастной атрофии селезенки количество макрофагов и лимфоцитов в пульпе уменьшается, что свидетельствует о снижении функциональной активности органа [2].

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были синтезированы короткие пептиды, которые, по данным многочисленных исследований, показали высокую эффективность в отношении клеток иммунной системы [5]. Среди коротких пептидов иммунопротекторное действие оказывают вилон, кристаген, тимоген и тимодепрессин.

Вилон является дипептидом, стимулирующим T-клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма. Установлено, что вилон усиливает экспрессию маркеров лимфоцитов и стимулирует синтез интерферонов и интерлейкинов [8, 13]. В модели радиационного (ускоренного) старения было установлено, что вилон стимулирует восстановление морфофункциональных характеристик тимуса и селезенки после γ -облучения [10]. В большей степени этот эффект относится к T-лимфоцитам тимуса и стволовым клеткам. Кроме того, вилон способствует увеличению средней продолжительности жизни животных, снижению частоты возникновения новообразований и является ингибитором апоптоза [9].

Трипептид кристаген снижает пролиферацию эмбриональных мезенхимальных стволовых клеток и усиливает пролиферативную активность лимфоцитов крови у взрослых людей [11]. Кроме того, кристаген восстанавливает численность основных субпопуляций иммунных клеток при высокой физической нагрузке у спортсменов. Этот пептид ин-

дуцировал пролиферацию NK-клеток и усиливал экспрессию маркера предшественников T-клеток CD3.

Дипептид тимоген является эффективным средством при лечении иммунодефицитных состояний. Тимоген стимулирует пролиферацию T-лимфоцитов. Клинический эффект применения тимогена также заключается в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений, которые часто возникают у больных со злокачественными опухолями после лучевой терапии и оперативного вмешательства [3, 4]. Тимодепрессин является оптическим и структурным изомером тимогена и оказывает иммуоингибирующее действие. Данные изомеры по-разному влияют на популяцию стволовых клеток кроветворения: тимоген обладает гемостимулирующими свойствами, а тимодепрессин — гемоингибирующими [1].

Приведенные данные свидетельствуют, что селезенка менее подвержена возрастной инволюции по сравнению с тимусом и может являться перспективным объектом для исследования биологической активности иммунопротекторных пептидов. Ранее было установлено, что короткие пептиды оказывают разное действие на разные субпопуляции иммунных клеток, однако сравнительные аспекты этого феномена до сих пор мало изучены.

Целью работы явилось сравнительное исследование направленного влияния коротких пептидов на экспрессию маркеров разных субпопуляций иммунных клеток в органотипической культуре клеток селезенки старых животных.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование и иммуноцитохимическое исследование маркеров иммунокомпетентных клеток проводили по описанной ранее методике [12].

В экспериментах использовали эксплантаты селезенки 24-месячных самцов крыс линии Wistar. Селезенку, выделенную у умерщвленных животных с помощью инструментов для глазной хирургии, помещали в стерильную чашку Петри с коллагеновым покрытием (размер 3,5×2,5 мм, «Jet Biofil») и разделяли на эксплантаты (фрагменты около 1 мм³) по 10 штук на чашку. Эксплантаты культивировали в 3 мл питательной среды, состоящей из 45 % раствора Хенкса, 45 % среды Игла, 10 % фетальной бычьей сыворотки, глюкозы (10 мг/мл) и гентамицина (0,5 мг/мл).

В работе исследовали пять равных групп эксплантатов — одна контрольная (введение физиологического раствора) и четыре опытные, в каждой из которых применяли один из пептидов: вилон, кристаген, тимоген и пептид R-1 в концентрации 0,05 нг/мл. Дипептид R-1 является недавно синтезированным веществом, стимулирующим рост эксплантатов селезенки и тимуса молодых и старых крыс. Все эксплантаты культивировали в CO₂-инкубаторе при температуре 36,7 °С в среде с 5 % содержанием CO₂. Продолжительность культивирования составила 3 сут, так как известно, что именно такой временной интервал является необходимым для формирования зоны роста, состоящей из пролиферирующих и мигрирующих фибробластов, эндотелиоцитов и иммунных клеток [12].

Фиксацию культуры клеток селезенки для проведения иммуноцитохимического исследования в зоне роста эксплантатов осуществляли 95 % этиловым спиртом, охлажденным до -20 °С. Иммуноцитохимическую реакцию проводили с антителами к маркерам T-хелперов CD4 (1:50, «Dako»), B-лимфоцитов CD20 (1:50, «Dako»), созревания макрофагов CD68 (1:50, «Dako»), пролиферации Ki67 (1:150, «Vectorlab»), апоптоза p53 (1:50, «Dako») и дифференциации CXCL12 (1:200, «Vectorlab») с использованием стандартного одноэтапного протокола с высокотемпературной демаскировкой антигена в цитратном буфере (pH=6,0). В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышинные иммуноглобулины. Для визуализации реакции применяли комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой хрена и диаминобензидином (ABC-kit, «Dako»).

Морфометрический подсчет данных осуществляли с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, включавшей микроскоп Nikon Eclipse E400, цифровую камеру Nikon DXM1200, компьютер на базе Intel Pentium 4 и программное обеспечение VidiotestMorphology 5,2. В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 100. Площадь экспрессии маркеров рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в долях. Площадь экспрессии является широко распространенным морфометрическим показателем, характеризующим количество клеток, на которых экспрессируется исследуемый маркер.

Статистическую обработку экспериментальных данных, включавшую подсчет средне-

го арифметического, стандартного отклонения от среднего и доверительного интервала для каждой выборки, проводили в программе Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса).

Результаты и обсуждение

Экспрессия маркеров иммунных клеток (*CD4*, *CD68*, *CD20*) и процессов клеточного обновления (*CXCL12*, *p53*, *Ki67*) была верифицирована во всех контрольных и экспериментальных образцах культур клеток селезенки, однако площадь экспрессии в них была разной, что подтверждает полученные ранее данные об иммунопротекторном действии исследуемых коротких пептидов.

Влияние пептидов на экспрессию маркеров иммунокомпетентных клеток в органоטיפической культуре клеток селезенки

Установлено, что площадь экспрессии маркера *T*-хелперов *CD4* достоверно возросла под действием вилон и пептида *R-1* примерно в 2 раза по сравнению с контрольной группой, тогда как тимоген снижал экспрессию этого кластера дифференциации иммунных клеток в 2,2 раза, а кристаген не влиял на данный показатель (таблица).

Площадь экспрессии маркера *B*-лимфоцитов *CD20* под действием тимогена и кристагена увеличивалась, соответственно, в 2,5 и 1,5 раза, а под влиянием вилон снижалась в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой. При этом пептид *R-1* не влиял на экспрессию маркера *B*-клеток (см. таблицу).

Площадь экспрессии маркера покоящихся макрофагов *CD68* достоверно возросла в 1,6 раза под действием пептида *R-1* и вилон. Тимоген оказывал ингибирующее действие на экспрессию этого гликопротеина. Под действием кристагена площадь экспрессии *CD68* достоверно не изменялась (см. таблицу).

Таким образом, пептиды вилон и *R-1* способствуют увеличению субпопуляции *T*-хелперов и макрофагов в селезенке, но не влияют на численность *B*-лимфоцитов. При этом пептиды тимоген и кристаген способствуют увеличению численности *B*-клеток, подавляют пролиферацию (или дифференциацию) *T*-хелперов и не оказывают выраженного действия на макрофаги селезенки.

Влияние пептидов на экспрессию маркеров клеточного обновления в органоטיפической культуре клеток селезенки

Процессы клеточного обновления включают три составляющих: дифференциацию (хемокин *CXCL12*), пролиферацию (транскрипционный фактор *Ki67*) и апоптоз (транскрипционный фактор *p53*). Известно, что с возрастом баланс между этими тремя характеристиками функциональной активности клеток смещается в сторону снижения пролиферации и дифференциации и усиления апоптоза [7], что наблюдается практически во всех тканях организма.

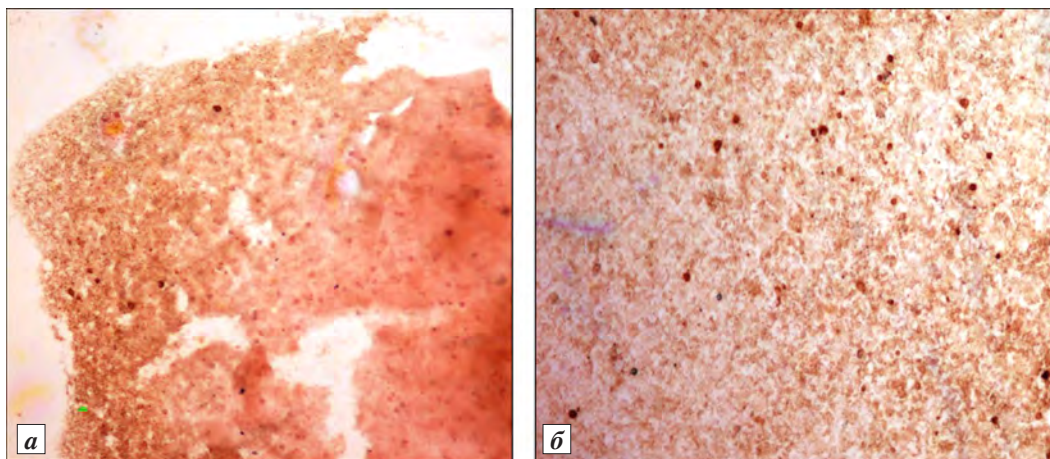
Из всех исследуемых пептидов стимуляцию экспрессии маркера дифференциации клеток *CXCL12* наблюдали только под действием пептида *R-1*. Этот пептид индуцировал усиление синтеза хемокина *CXCL12* в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой (см. таблицу, рисунок).

Стимулирующее влияние на экспрессию пролиферативного протеина *Ki67* оказывали пептиды

Влияние коротких пептидов на экспрессию маркеров иммунокомпетентных клеток и процессов клеточного обновления в органоטיפической культуре селезенки старых крыс

Маркер	Группа				
	контрольная	вилон	кристаген	тимоген	пептид <i>R-1</i>
<i>CD4</i>	0,025±0,005	0,046±0,005*	0,021±0,002	0,01±0,001*	0,047±0,006*
<i>CD68</i>	0,017±0,03	0,028±0,05*	0,017±0,004	0,011±0,002*	0,028±0,004*
<i>CD20</i>	0,032±0,01	0,014±0,03*	0,048±0,006*	0,08±0,007*	0,023±0,001
<i>p53</i>	0,027±0,03	0,011±0,02*	0,030±0,005*	0,012±0,002*	0,026±0,008*
<i>Ki67</i>	0,02±0,0006	0,022±0,002	0,02±0,0005	0,04±0,0005*	0,029±0,006*
<i>CXCL12</i>	0,038±0,006	0,04±0,0005	0,039±0,003	0,031±0,004	0,085±0,019*

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



Экспрессия маркера дифференциации клеток *CXCL12* в органотипической культуре клеток селезенки старой крысы, иммуноцитохимия, докраска эозином, ув. 400: а — контрольная группа, б — пептид *R-1*

тимоген и *R-1*, способствуя увеличению площади экспрессии этого маркера, соответственно, в 2 и 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. При этом площадь экспрессии белка *Ki67* под действием вилона и кристагена достоверно не изменялась (см. таблицу).

Вилон и тимоген снижали уровень экспрессии проапоптотического протеина *p53*, соответственно, в 2,5 и 2,3 раза, тогда как пептиды кристаген и *R-1* не влияли на этот показатель (см. таблицу).

Таким образом, изученные пептиды по-разному влияют на процессы клеточного обновления: пептид *R-1* является стимулятором пролиферации и дифференциации клеток селезенки, тимоген стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз, а вилон также в большей степени проявляет антиапоптотический эффект.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что иммунопротекторные короткие пептиды в зависимости от структуры способны оказывать разное действие на иммунокомпетентные клетки и процессы клеточного обновления. Так, пептиды *R-1* и вилон активируют *T*-клеточное звено иммунной системы, при этом действие вилона достигается за счет снижения уровня апоптоза клеток, а пептида *R-1* — за счет индукции пролиферации и дифференциации клеток селезенки. Тимоген является активатором *B*-клеточного иммунитета путем снижения уровня апоптоза и стимуляции пролиферации иммунных клеток селезенки. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о возможности поддержания с помощью пептидных биорегуляторов иммунной функции селезенки при старении и перспективах дальнейшего дифференциального из-

учения механизма действия пептидов в отношении разных типов иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Семина О. В., Семенов Т. Н., Замулаева И. А. и др. Влияние структурных и «смешанных» оптических изомеров дипептида Glu-Trp на стволовые кроветворные клетки нормального организма // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 141. № 2. С. 214–216.
2. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Кветной И. М. и др. Пептидная регуляция репаративных процессов в органах иммунной системы при ускоренном старении // Науч. ведомости БелГУ (Серия Медицина). Фармация. 2010. Вып. 12/1. № 22 (93). С. 57–61.
3. Яковлев Г. М., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Иммуностимулирующее средство «Тимоген»: Патент РФ № 1582393, 1990.
4. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 55–59.
5. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
6. Fukumoto T., Tsuboi I., Harada T. Inflammatory biomarker, neopterin, enlarges splenic mast-cell-progenitor pool: prominent impairment of responses in age-related stromal cell-impairment mouse SCI // SAM Int. Immunopharmacol. 2006. Vol. 6. № 12. P. 1847–1858.
7. Donehower L. A. Does p53 affect organismal aging? // J. cell. Physiol. 2002. Vol. 192. № 1. P. 23–33.
8. Lin'kova N. S., Polyakova V. O., Trofimov A. V. et al. Peptidergic regulation of thymocyte differentiation, proliferation, and apoptosis during aging of the thymus // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 2. P. 239–242.
9. Khavinson V. Kh., Yuzhakov V. V., Kvetnoi I. M. et al. Immunohistochemical and morphometric analysis of effects of vilon and epithalon on functional morphology of radiosensitive organs // Bull. Exp. Biol. Med. 2001. Vol. 131. № 3. P. 285–292.
10. Khavinson V. Kh., Kvetnoi I. M. Peptide Bioregulators Inhibit Apoptosis // Bull. Exp. Biol. Med. 2000. Vol. 130. № 12. P. 1175–1176.
11. Khavinson V. Kh., Nikolsky I. S., Nikolskaya V. V. et al. Effect of tripeptides on lymphoid and stem cells // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 6. P. 722–725.

12. *Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Pronyaeva V. E. et al.* A method of creating a cell monolayer based on organotypic culture for screening of physiologically active substances // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 153. № 5. P. 795–799.

13. *Khavinson V. Kh., Sery S. V., Morozov V. G.* Pharmaceutical dipeptide compositions and methods of use thereof: US Patent № 6,139,862 USA, 31.10.2000.

14. *Stepanova H., Samankova P., Leva L.* Early postnatal development of the immune system in piglets: the redistribution of T lymphocyte subsets // *Cell. Immunol.* 2007. Vol. 249. № 2. P. 73–79.

15. *Tada T., Widayati D. T., Fukuta K.* Morphological study of the transition of haematopoietic sites in the developing mouse during the perinatal period // *Anat. Histol. Embryol.* 2006. Vol. 35. № 4. P. 235–240.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 224–228

*N. A. Chervyakova¹, N. S. Linkova¹, N. I. Chalisova², E. A. Koncevaya¹, S. V. Trofimova¹,
V. Kh. Khavinson^{1,2}*

**MOLECULAR ASPECTS OF IMMUNOPROTECTIVE ACTIVITY OF PEPTIDES IN SPLEEN DURING
THE AGING PROCESS**

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

Vilon, Timogen, Crystagen and R-1 short peptides possess various immunoprotective effects in spleen during its ageing. Both R-1 and Vilon peptides activate T-helpers. The effect of Vilon is provided by decreased level of apoptosis, as well as the effect of R-1 peptide is provided by increased proliferation and differentiation processes. Timogen activates B-cells by decreasing apoptosis level and increasing the proliferation of spleen cells. Crystagen also activates B-cells of the immune system; however, the peptide doesn't cause cell renewal in spleen as it ages.

Key words: *immune cells, peptides, spleen, aging*

Л. А. Обухова¹, В. Б. Вайс², Л. Е. Бакеева², С. В. Сергеева³, Н. Г. Колосова³

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ УСКОРЕННОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА У КРЫС OXYS

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2; e-mail: obukhova_la@mail.ru; ² НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ, 119991 Москва, Воробьевы горы, 1, стр. 40; ³ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10

Инволюция тимуса — одно из наиболее выраженных проявлений старения иммунной системы. Её закономерности достаточно полно изучены, меньше известно о причинах и механизмах ускоренной инволюции тимуса. Ранее мы показали, что преждевременное старение крыс OXYS связано с ускоренной инволюцией тимуса. Цель настоящей работы — исследование морфофункционального состояния эпителиальных клеток тимуса крыс OXYS. Иммуногистохимическое исследование показало, что у крыс OXYS в возрасте 3,5 мес (начальный период возрастной инволюции) сеть эпителиальных клеток в тимусе редуцирована, объем и площадь поверхности эпителиальных клеток в корковом веществе меньше, чем у контрольных крыс *Wistar*. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены выраженные изменения ультраструктуры эпителиальных клеток: сокращение объема цитоплазмы, резкое уменьшение размеров и количества секреторных вакуолей, многочисленные аутофагосомы и фаголизосомы. Результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов редукции эпителиальной сети тимуса у крыс OXYS может быть усиление аутофагии, возможно, связанное с характерной для них дисфункцией митохондрий. Несмотря на известный факт замедления аутофагии с возрастом в ряде тканей, основываясь на примере крыс OXYS, можно полагать, что хроническое отклонение интенсивности этого процесса от физиологического уровня не только в сторону уменьшения, но и в сторону активации может приводить к дегенеративным изменениям органов и, в конечном счете, к формированию прогерического фенотипа на уровне организма.

Ключевые слова: инволюция тимуса, аутофагия, преждевременное старение, крысы OXYS

Инволюция тимуса является одним из наиболее выраженных проявлений старения [9]. Тимус — первичный лимфоидный орган, в котором из гемопоэтических клеток-предшественников развиваются *T*-лимфоциты. Он обладает высокодифференцированной, сложно организованной стромой, состоящей из трехмерной сети эпителиальных клеток и связанных с ней фибробластов,

макрофагов, интердигитирующих и эндотелиальных клеток, которые создают микроокружение, обеспечивающее развитие тимодитов [3, 7, 28]. С возрастом эпителиальное пространство тимуса уменьшается, снижается продукция нативных *T*-лимфоцитов, способных реагировать на новые антигены, в результате — повышается чувствительность к разным бактериальным и вирусным инфекциям, снижается эффективность вакцинации, возрастает риск развития злокачественных новообразований. Так как тимусный эпителий играет ключевую роль в удалении аутореактивных клонов *T*-клеток [8], с возрастом увеличивается вероятность развития аутоиммунных заболеваний. Снижение регуляторных и морфогенетических функций *T*-лимфоцитов играет важную роль в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний, свойственных старческому возрасту [4, 19].

У человека инволюция тимуса начинается уже в возрасте одного года и проявляется медленным снижением объема эпителиального пространства. В период полового созревания этот процесс заметно ускоряется, после 30 лет вновь замедляется, составляя примерно 1% в год. Аналогичные закономерности установлены для большинства млекопитающих [16, 24]. Сокращение эпителиального пространства тимуса сопровождается увеличением количества жировых клеток в корковом и мозговом веществе, периваскулярных пространствах, капсуле, междольковых перегородках. Недавние исследования [29] показали, что увеличение числа жировых клеток в тимусе происходит не путем инфильтрации, как полагали ранее, а в результате строго регулируемых эпителиально-мезенхимальных преобразований, в ходе которых эпителиальные клетки вначале трансформируются в фибробласты, а затем в жировые клетки [12]. Жировые клетки при этом выступают в роли промоторов инволютивных изменений, они продуци-

руют факторы, супрессирующие функции тимуса, такие как онкостатин *M*, *LIF*, *IL-6*, половые гормоны и глюкокортикоиды [17]. Замещение специфического микроокружения тимуса жировой тканью приводит к снижению продукции *T*-лимфоцитов. Однако, несмотря на инволюцию, в тимусе до глубокой старости остается небольшое количество функционально активной лимфоидной ткани.

В целом, последовательность морфологических и функциональных изменений в тимусе при нормальном старении описана достаточно полно [5, 9, 16]. Значительно менее изучены причины и механизмы преждевременной или ускоренной инволюции тимуса. Тем не менее, восстановление его структуры и функций лежит в основе стратегий, направленных на замедление старения иммунной системы и обеспечение здорового долголетия [1, 16, 19].

Ускоренная инволюция тимуса может быть вызвана множеством внутренних и внешних причин и опосредована любым его структурным компонентом. Для развития и поддержания функционального состояния тимуса необходимы постоянные взаимодействия тимоцитов с микроокружением — эпителиальными клетками, дендритными клетками, сосудистым эндотелием, фибробластами, компонентами внеклеточного матрикса [7]. Х. Wang и соавт. [30] показали, что у быстро стареющих мышей линий *BXD 8*, *18*, *32* блокируется процесс стадийного продвижения двойных негативных тимоцитов и переход на стадию двойных позитивных клеток. Данные других авторов свидетельствуют о том, что к ускоренной инволюции приводят разные дефекты тимусного микроокружения [2, 6, 25]. По мнению С. Orthman и соавт. [22], инволюция тимуса является результатом накопления целого ряда молекулярных нарушений как в развивающихся тимоцитах, так и в тимусных эпителиальных клетках. По данным L. Li и соавт. [15], ускоренная инволюция тимуса у мышей линии *DBA/2* связана со снижением пролиферативной активности и усилением апоптоза тимоцитов, дезорганизацией эпителиальной сети и соединительнотканной стромы.

Наши исследования показали, что с ускоренной инволюцией тимуса связано преждевременное старение крыс *OXYs*, а его профилактика митохондриальным антиоксидантом *SkQ1* позитивно влияет на морфофункциональные параметры тимуса этих животных [21]. Характерные особенности тимуса крыс *OXYs* — врожденная гипоплазия, более низкие пиковые показатели массы,

размеров и клеточности, дисбаланс субпопуляций *T*-лимфоцитов, ускоренная возрастная инволюция [21], причина которых остается не ясной. Проведенное нами ранее исследование апоптоза тимоцитов в качестве возможного механизма гипоплазии и ускоренной инволюции у крыс *OXYs* не выявило значимых изменений, поэтому мы предположили, что ускоренная инволюция тимуса у крыс *OXYs* связана, главным образом, с дефектами его эпителиального компонента. Целью данной работы было исследование морфофункционального состояния эпителиальных клеток тимуса крыс *OXYs* в возрасте 3,5 мес. В этом возрасте у крыс заканчивается постнатальный рост тимуса и начинается возрастная инволюция.

Материалы и методы

Животные. Работа выполнена на крысах-самцах линии *OXYs* и *Wistar* на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием лабораторных животных». Крыс содержали группами по пять особей в клетках размером 57×36×20 см при температуре 22±2 °С 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). Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом.

Исследование экспрессии белков *Vax* и *Bcl-2*. Ткани тимуса забирали в жидкий азот и хранили до использования при –70 °С. Образцы гомогенизировали в лизирующем RIPA буфере, содержащем ингибиторы протеаз. Гомогенаты центрифугировали 10 мин на 12000 g при 4 °С. Концентрацию белка в супернатантах определяли с помощью набора «Bio-Rad protein assay», аликвоты, содержащие 40 мкг белка, ресуспендировали в буфере для нанесения на SDS-PAGE. Перед нанесением образцы нагревали до 95 °С, разделение белков проводили в 15 % SDS-PAGE, переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Amersham) в камере для переноса белков (Mini Trans-Blot Electrophoretic Transfer CII, Bio-Rad). Мембраны блокировали 5 % обезжиренным молоком в фосфатном буфере (PBS-T, pH 7,5), затем инкубировали 1 ч с мышиными моноклональными антителами к *Bcl-2* (BD Biosciences Pharmingen) или к *Vax* (Santa Cruz

Biochemicals, Inc., Santa Cruz, CA, USA) в разведении 1:500. Связывание первичных антител с исследуемыми белками детектировали с помощью вторичных кроличьих антител к мышинным IgG, конъюгированных с пероксидазой хрена в разведении 1:10000, в течение 1 ч. Для детекции иммунореактивных полос мембрану инкубировали с люминесцирующим субстратом (набор ECL Western blot Detection System, Amersham, Inc., Arlington Heights, IL, USA). Сигнал регистрировали с помощью рентгеновской пленки Kodak XAR-5 X-ray, полученные изображения анализировали денситометрически.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на крысах OXYS и Wistar в возрасте 3,5 мес. Окрашивание фиксированных замороженных срезов тимуса толщиной 20 мкм проводили с использованием антител к цитокератинам (первичные антитела — поликлональные кроличьи антикрысиные, производства Abcam, cat. № 34951, вторичные антитела — ослиные антикроличьи, меченные Cy3, производства Jackson ImmunoResearch Laboratory, cat. № 711-165-152) согласно инструкции производителя. Препараты исследовали в лазерном сканирующем микроскопе LSM-500 на базе ЦКП ИЦГ СО РАН. Анализ изображений и морфометрию проводили с использованием программы «3D for LSM» (при технической поддержке и консультировании И. Б. Белана). Определяли объем и площадь поверхности эпителиальных клеток в стандартном образце $300\ 056\ \mu\text{м}^3$ (квадратное поле зрения площадью $15\ 876\ \mu\text{м}^2$, 70 оптических срезов толщиной 0,27 мкм по оси Z).

Цифровой материал обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа Anova (Statistica 6.0). Post hoc сравнения средних величин в группах проводили с использованием критерия наименьшей значимой разности (LSD test). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Электронная микроскопия. Исследование выполнено на крысах OXYS и Wistar в возрасте 3,5 мес. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали 3% раствором глутарового альдегида в буфере, pH 7,4, в течение 2 ч при 4°. Затем дофиксировали 1% раствором четырехоксида осмия в этом буфере в течение 1,5 ч и обезвоживали в спиртовых растворах с возрастающей концентрацией спирта (70% спирт, насыщенный уранилацетатом). Материал заливали в эпоксидную смолу Эпон-812. Серийные ультратонкие срезы делали на ультрамикротоме Leica

Ultracut («Leica», Австрия) и окрашивали свинцом по Рейнольдсу [10]. Полученные препараты просматривали и фотографировали в электронном микроскопе HU-11B («Hitachi», Япония) [23].

Результаты и обсуждение

Иммуногистохимическое окрашивание и конфокальная микроскопия эпителиальных клеток тимуса

Для выявления трехмерной сети тимусных эпителиальных клеток были использованы поликлональные антитела к цитокератинам, имеющие широкий спектр действия и реагирующие с цитокератинами как кортикальных, так и медуллярных эпителиальных клеток. Коровое и мозговое вещество тимуса на препаратах хорошо различаются на основании особенностей микроанатомической организации (рис. 1). У крыс Wistar кортикальные эпителиальные клетки ориентированы перпендикулярно капсуле тимуса, имеют длинные тонкие отростки, соединяющиеся с отростками соседних клеток и образующие мелкопетлистую сеть с ячейками приблизительно гексагональной формы, напоминающими пчелиные соты. Медуллярные эпителиальные клетки имеют более массивные плоские и широкие отростки, формирующие слож-

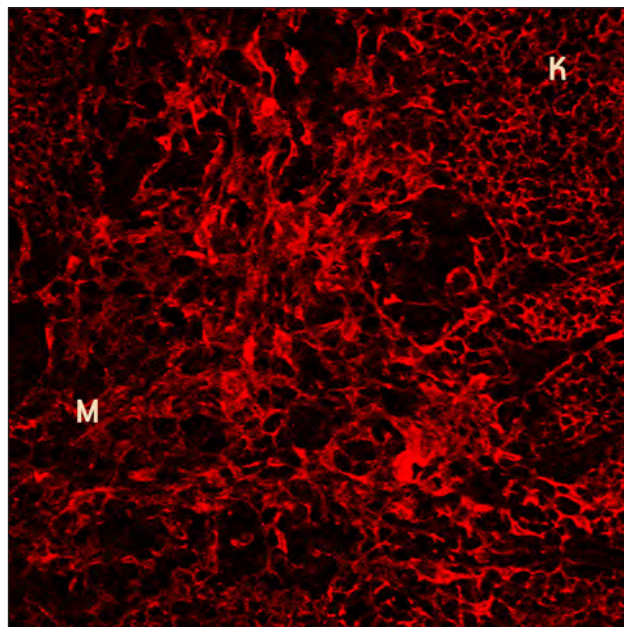


Рис. 1. Сеть эпителиальных клеток в корковом (К) и мозговом (М) веществе тимуса крысы Wistar. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием первичных поликлональных антител к цитокератинам и вторичных антител, меченных Cy3. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, объектив ECPlan-Neofluar 20x/0,5

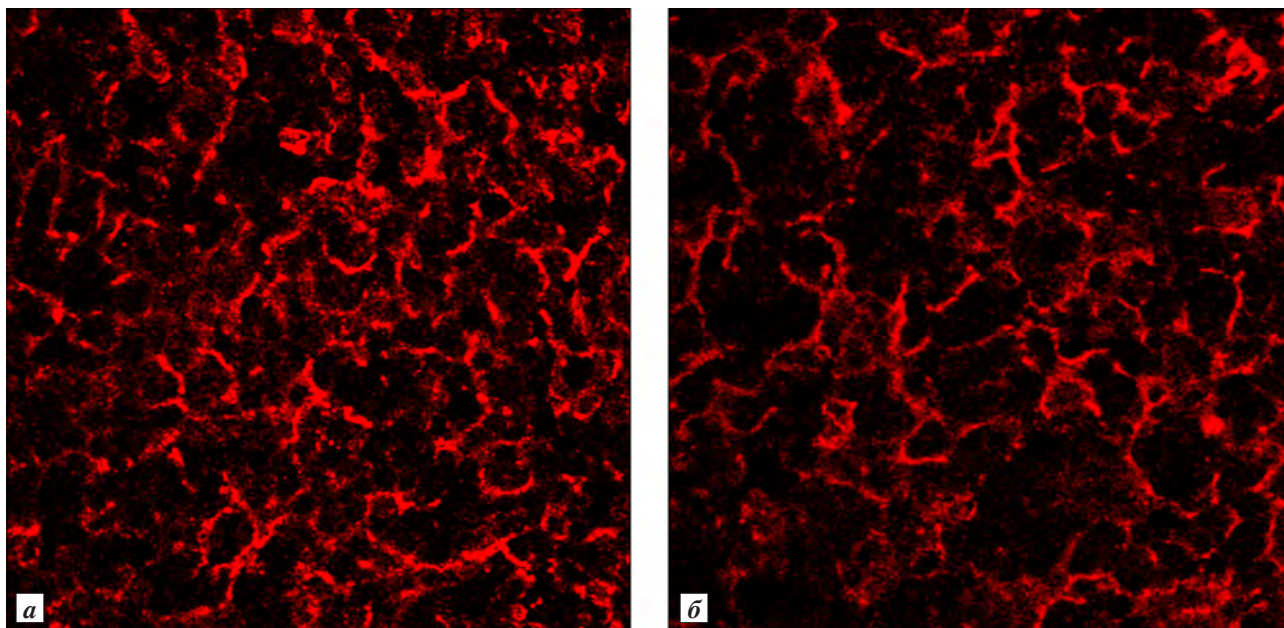


Рис. 2. Сеть эпителиальных клеток в корковом веществе тимуса крысы Wistar (а) и OXYS (б) в возрасте 3,5 мес. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием первичных поликлональных антител к цитокератинам и вторичных антител, меченных CY3. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, объектив Plan-Apochromat 63×/1,4 Oil DIC

ный лабиринт в мозговом веществе. У крыс OXYS сеть эпителиальных клеток в целом организована сходным образом, однако в корковом веществе ячейки выглядели немного более крупными, а сама сеть более редкой (рис. 2). Эти наблюдения подтвердились при количественной оценке полученных изображений, у крыс OXYS объем и площадь поверхности эпителиальных клеток в стандартном объеме коркового вещества тимуса были статистически значимо снижены по сравнению с таковыми у крыс Wistar (таблица). В мозговом веществе эти показатели не имели значимых межлинейных различий, у крыс OXYS имелась тенденция к их снижению.

Электронно-микроскопическое исследование эпителиальных клеток тимуса

Эпителиальные клетки в тимусе крыс OXYS уменьшены в размерах за счет резкого сокращения объема цитоплазмы, ядра их мельче, чем обычно, электронно-плотные, неправильной формы, глыб-

ки гетерохроматина грубые, расположены вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны, а также рассеяны повсюду в ядре, ядрышко слабо выражено (рис. 3). Цитоплазма электронно-плотная, образует длинные тонкие отростки, проникающие между соседними лимфоцитами на значительные расстояния. Обращает на себя внимание уменьшение размеров и количества секреторных вакуолей или полное их отсутствие. В перинуклеарной области и в отростках видны многочисленные аутофагосомы и фаголизосомы, содержащие внутриклеточные органеллы на разных стадиях деградации, как правило митохондрии и секреторные вакуоли, часто встречаются миелоноподобные тельца. В зонах аутофагии видны также расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума, лишенные рибосом, многочисленные мелкие вакуоли и везикулы, возможно, происходящие из цистерн эндоплазматического ретикулума. В перинуклеарной области и, чаще, в отростках находятся толстые пучки промежуточных филаментов. Наряду с деструктивно

Объем и площадь поверхности эпителиальных клеток в стандартном объеме коркового вещества тимуса (300 056 мкм³) у крыс Wistar и OXYS в возрасте 3,5 мес, M±m

Группа	Объем эпителиальных клеток, мкм ³	Площадь поверхности эпителиальных клеток, мкм ²
Wistar, n=6	63398±2884	310418±10080
OXYS, n=4	43939±5810	216552±26156
p	0,01	0,005

измененными, встречаются клетки и фрагменты клеток, имеющие более или менее нормальное строение.

Содержание белков-регуляторов апоптоза Bax и Bcl-2 в тимусе

Исследование содержания белков *Bax* и *Bcl-2* методом иммуноблота в целевой белковой фракции тимуса крыс *Wistar* и *OXYs* в возрасте 10 дней не выявило значимых межлинейных различий. Однако соотношение *Bax/Bcl-2* у крыс *OXYs* было достоверно больше ($1,4 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$, соответственно, $p < 0,037$), что указывает на то, что чувствительность клеток к апоптозу у крыс *OXYs* несущественно, но выше, чем у крыс *Wistar*. Поскольку исследование белков, контролирующих апоптоз, проводили с использованием суммарной белковой фракции тимуса, то вывод о более высокой чувствительности клеток к апоптозу может относиться не только к лимфоидным, но и к эпителиальным клеткам тимуса. В возрасте 2 мес, к моменту начала инволюции тимуса, ни уровни экспрессии белков *Bax* и *Bcl-2*, ни соотношение *Bax/Bcl-2* у крыс *Wistar* и *OXYs* не различались.

Возрастная инволюция тимуса представляет собой сложный, многофакторный, генетически запрограммированный процесс, в ходе которого происходит постепенное замещение тимоцитов и эпителиальных клеток жировой тканью.

Скорость возрастной инволюции зависит от исходных размеров тимуса, которые, в свою очередь, зависят от генотипа, что было продемонстрировано на животных разных линий [10]. В частности, для мышей линии *DBA/2* характерны более высокая чувствительность к инфекциям, ослабленный иммунный ответ, меньшие размеры тимуса и ускоренная возрастная инволюция [15]. Для самок трансгенных мышей *MCL1*, напротив, характерны увеличенный тимус и замедленная возрастная инволюция [11]. В наших исследованиях, проведенных ранее, было показано, что уже в возрасте 10 дней абсолютная масса и объем тимуса у крыс *OXYs* были меньше, чем у крыс *Wistar*. Причины гипоплазии тимуса у крыс *OXYs* неясны, однако можно предположить, что более высокая чувствительность к апоптозу клеток тимуса у крыс *OXYs*, выявленная в возрасте 10 дней, могла повлиять на его развитие. Возможно, этот механизм оказал долговременный эффект как на постнатальный рост, так и на скорость возрастной инволюции, поскольку различия в размерах тимуса у крыс *OXYs* и *Wistar* сохранялись и на момент начала возраст-

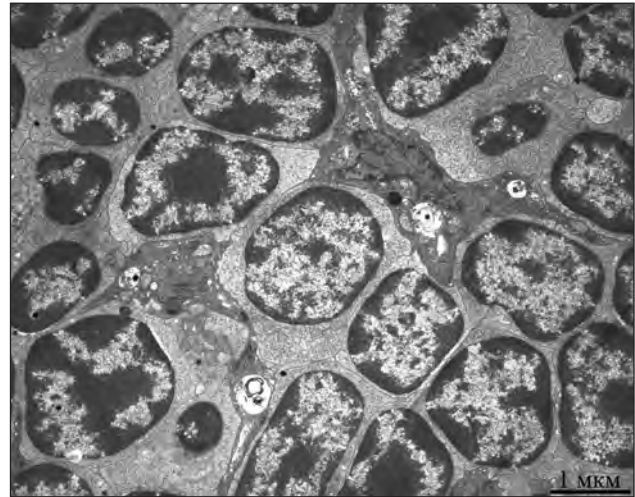


Рис. 3. Эпителиальная клетка в корковом веществе тимуса крысы *OXYs*, видны многочисленные фаголизосомы в перинуклеарной области и цитоплазматических отростках. Ув. 7000

ной инволюции, а сама инволюция развивались в ускоренном темпе. В период с 2 до 14 мес объем тимуса у крыс *Wistar* сократился в 6 раз, у крыс *OXYs* — в 12,5 раза, объем коркового вещества — в 10,7 и 22 раза, мозгового вещества — в 6 и 15 раз, соответственно [21]. При этом морфологические проявления инволюции тимуса крыс *OXYs* существенно отличались от таковых у крыс с физиологическим старением. Если у крыс *Wistar* имела место классическая картина возрастной инволюции тимуса, обусловленная постепенным замещением его паренхимы жировыми клетками, то у крыс *OXYs* количество жировой ткани в тимусе было значительно меньше, на первый план выходили процессы фиброобразования [21]. Эти изменения вполне объяснимы с позиций современных представлений о механизмах жировой трансформации тимуса через эпителиально-мезенхимальные преобразования и согласуются с результатами других авторов, показавших, что инволюция атрофированного или гипоплазированного тимуса не сопровождается увеличением количества жировых клеток [29].

Исследование сети эпителиальных клеток у крыс *OXYs* в возрасте 3,5 мес показало, что она редуцирована. Объем и площадь поверхности эпителиальных клеток в корковом веществе были значимо снижены, в мозговом веществе — имели тенденцию к уменьшению. Электронно-микроскопическое исследование тимуса подтвердило результаты, полученные при иммуногистохимическом исследовании. Размеры

эпителиальных клеток были уменьшены за счет сокращения объема цитоплазмы. Наличие многочисленных аутофагосом и фаголизосом в эпителиальных клетках свидетельствует о том, что одним из механизмов редукции эпителиальной сети в тимусе может быть усиление аутофагии.

При аутофагии происходит опосредованная лизосомами деградация части цитоплазматических белков или целых органелл и повторное их использование для синтеза новых макромолекул. Аутофагия является физиологическим жизненно важным процессом, необходимым для сохранения клеточного гомеостаза, удаления поврежденных структур, поддержания метаболизма клетки в условиях дефицита энергии и питательных веществ, выполнения клеткой некоторых специфических функций, например при иммунных реакциях [14]. Аутофагия играет важную роль в процессах развития, дифференциации, обновления клеток [18]. Усиление аутофагии у преждевременно стареющих крыс ОХУС может быть обусловлено характерной для данной линии крыс дисфункцией митохондрий и необходимостью постоянного их удаления.

Аутофагия — это генетически запрограммированный, тонко регулируемый процесс, изменения которого как в направлении усиления, так и ослабления могут привести к патологическим изменениям клеток [13]. Усиление аутофагии, с одной стороны, является одним из механизмов выживания клеток, с другой стороны, может привести к потере клеткой критической массы, дегенерации и гибели. Для эпителиальных клеток тимуса характерен высокий конститутивный уровень аутофагии. И хотя его значение до конца неясно, предполагается, что этот механизм принимает участие в негативной и позитивной селекции тимоцитов и/или в реакциях тимусного эпителия на разные стрессорные воздействия [20, 26, 27]. Однако в физиологических условиях этот базальный уровень аутофагии не становится причиной резкого снижения объема цитоплазмы клеток, как у крыс ОХУС в нашем исследовании. Аутофагия является динамичным процессом, поэтому на основании статического электронно-микроскопического изображения нельзя сделать окончательный вывод о том, что аутофагия усилена. Причиной аккумуляции аутофагосом и фаголизосом в клетке может быть также блокирование процесса аутофагии на стадии слияния аутофагосомы с лизосомой или ферментативной деградации содержимого фаголизосом, связанное с дефектами лизосом [13]. Однако исследования [26] показали, что блокирование аутофагии

в эпителиальных клетках тимуса сопровождается накоплением аутофагосом, но не приводит к уменьшению размеров тимуса и развитию инволютивных изменений.

Заключение

Обобщая, можно сказать, что процесс деструкции эпителиальной сети в тимусе крыс ОХУС начинается задолго до возрастной инволюции — с ее врожденной гипотрофии, у молодых взрослых животных усиливается процесс аутофагии, приводящей, в конечном счете, к дегенерации и гибели клеток. Определенный вклад в изменение структуры тимуса вносят также фибротические изменения. Атрофия лимфоидной ткани может быть вторичной.

Литература

1. *Aspinall R., Mitchell W.* Reversal of age-associated thymic atrophy: treatments, delivery, and side effects // *Exp. Geront.* 2008. Vol. 43. № 7. P. 700–705.
2. *Cheng L., Guo J., Sun L. et al.* Postnatal tissue-specific disruption of transcription factor FoxN1 triggers acute thymic atrophy // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. № 8. P. 5836–5847.
3. *Cuddihy A. R., Ge S., Zhu J. et al.* VEGF-mediated cross-talk within the neonatal murine thymus // *Blood.* 2009. Vol. 113. № 12. P. 2723–2731.
4. *Derhovanessian E., Solana R., Larbi A., Pawelec G.* Immunity, aging and cancer // *Immun. Aging.* 2008. Vol. 5. № 11. doi: 10.1186/1742-4933-5-11.
5. *Dooley J., Liston A.* Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue // *Europ. J. Immunol.* 2012. Vol. 42. P. 1073–1079.
6. *Gillard G. O., Dooley J., Erickson M. et al.* Aire-dependent alterations in medullary thymic epithelium indicate a role for Aire in thymic epithelial differentiation // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 3007–3015.
7. *Gordon J., Manley N. R.* Mechanism of thymus organogenesis and morphogenesis // *Development.* 2011. Vol. 138. № 18. P. 3865–3878.
8. *Griesemer A. D., Sorenson E. C., Hardy M. A.* The role of the thymus in tolerance // *Transplantation.* 2010. Vol. 90. № 5. P. 465–474.
9. *Gruver A. L., Hudson L. L., Sempowski G. D.* Immunosenscence of aging // *J. Pathol.* 2007. Vol. 211. № 2. P. 144–156.
10. *Gui J., Mustachio L. M., Su D.-M., Craig R. W.* Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma // *Aging dis.* 2012. Vol. 3. № 3. P. 280–290.
11. *Gui J., Morales A. J., Maxey S. E. et al.* MCL 1 increases primitive thymocyte viability in female mice and promotes thymic expansion into adulthood // *Int. Immunol.* 2011. Vol. 23. P. 647–659.
12. *Kvell K., Varecza Z., Bartis D. et al.* Wnt4 and LAP2alpha as pacemakers of thymic epithelial senescence // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5. № 5. e10701. doi:10.371/journal.pone.0010701.
13. *Levine B., Kroemer G.* Autophagy in the pathogenesis of disease // *Cell.* 2008. Vol. 132. № 1. P. 27–42.
14. *Levine B., Mizushima N., Virgin H.* Autophagy in immunity and inflammation // *Nature.* 2011. Vol. 469. № 7330. P. 323–335.
15. *Li L., Hsu H.-C., William G. E. et al.* Cellular mechanism of thymic involution // *Scand. J. Immunol.* 2003. Vol. 57. P. 410–422.

16. Lynch H. E., Goldberg G. L., Chidgey A. et al. Thymic involution and immune reconstitution // Trends Immunol. 2009. Vol. 37. № 7. P. 366–373.
17. De Mello Coelho V., Bunbury M., Rangel L. B. et al. Fat-storing multilocular cells expressing CCR5 increase in the thymus with advancing age: potential role for CCR5 ligands on the differentiation and migration of preadipocytes // Int. J. Med. Sci. 2010. Vol. 7. № 1. P. 1–4.
18. Mizushima N., Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation // Nat. cell. biol. 2010. Vol. 12. № 9. P. 823–830.
19. Naylor P. H., Quadrini K., Garaci E. et al. Immunopharmacology of thymosin alpha1 and cytokine synergy // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1112. P. 235–244.
20. Nedjic J., Aichinger M., Emmerich J. et al. Autophagy in thymic epithelium shapes the T cell repertoire and is essential for tolerance // Nature. 2008. Vol. 455. P. 396–400.
21. Obukhova L. A., Skulachev V. P., Kolosova N. G. Mitochondria targeted antioxidant SkQ1 inhibits age dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats // Aging. 2009. Vol. 1. № 4. P. 1–13.
22. Ortman C. L., Dittmar K. A., Witte P. L., Le Ph. T. Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments // Int. Immunol. 2002. Vol. 14. № 7. P. 813–822.
23. Reynolds E. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // J. Cell Biol. 1963. Vol. 17. P. 208–212.
24. Steinman G. G. The involution of the aging human thymic epithelium is independent of puberty: a morphometric study // Scand. J. Immunol. 1985. Vol. 22. P. 563–575.
25. Su D., Manley N. R. Stage-specific changes in fetal thymocyte proliferation during the CD4⁸ to CD4⁸⁺ transition in wild type, *Rag 1^{-/-}*, and *Hoxa3,Pax1* mutant mice // BMC Immunol. 2002. Vol. 3. № 12. Published online 2002 September 19. doi: 10.1186/1471-2172-3-12.
26. Sukserree S., Mildner M., Rossiter H. et al. Autophagy in the thymic epithelium is dispensable for the development of self tolerance in a novel mouse model // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. № 6. e38933. doi 10.1371/journal.pone.0038933.
27. Uddin M. N., Nishio N., Ito S. et al. Autophagic activity in thymus and liver during aging // Age. 2012. Vol. 34. № 1. P. 75–85.
28. Van Ewijk W., Holländer G., Terhorst C., Wang B. Stepwise development of thymic microenvironments in vivo is regulated by thymocyte subsets // Development. 2000. Vol. 127. P. 1583–1591.
29. Youm Y.-H., Yang H., Sun Y. et al. Deficient ghrelin receptor-mediated signaling compromises thymic stromal cell microenvironment by accelerating thymic adiposity // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284. № 11. P. 7058–7077.
30. Wang X., Hsu H. C., Wang Y. et al. Phenotype of genetically regulated thymic involution in young BXD RI strains of mice // Scand. J. Immunol. 2006. Vol. 64. № 3. P. 287–294.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 229–235

L. A. Obukhova¹, V. B. Vais², L. E. Bakeeva², S. V. Sergeeva³, N. G. Kolosova³

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL BASIS FOR ACCELERATED THYMIC INVOLUTION IN OXYS RATS

¹Novosibirsk State University, 2 ul. Pirogova, Novosibirsk 630090; e-mail: obukhova_la@mail.ru;

²A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University, 1 stroenie 40,

Vorobiev Gory, Moscow 119991; ³Institute of Cytology Genetics, Siberian Branch of RAS,

10 ul. Akad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090

Thymus involution is one of the most pronounced manifestations of aging immune system, associated with increase susceptibility to infections, autoimmune diseases and cancer. Its nature in normal aging is actively under investigation. Much less attention is paid to the study of mechanisms of accelerated thymic involution. Previously, we showed the connection of accelerated senescence in OXYS rats with accelerated thymic involution, the mechanisms of which remain unclear. The aim of the present work was to study multifunctional condition of thymic epithelial cells in aging OXYS rats. Immunohistochemical analysis showed the reduction of thymic epithelial cell net in OXYS rats, significant decrease in volume and surface area of epithelial cells in cortical substance as compared to control *Wistar* rats. Electron microscopic study revealed the marked changes of epithelial cell ultrastructure, namely the reduction of cytoplasm volume, sharp decrease in size and quantity of secretory vacuoles, the presence of multiple autophagosomes and phagolysosomes. The results indicate that one of the possible mechanisms of epithelial cell net reduction in thymus of senescence-accelerated OXYS rats can be the aggravation of autophagy, probably associated with mitochondrial dysfunction typical for OXYS rats. Despite the known fact of slowing autophagy with aging in some tissues, the example of OXYS rats allows to suggest that chronic deviation of intensity of this process from physiological level, either to decrease or activation, can lead to degenerative changes in organs and finally form the progeric phenotype of the whole organism.

Key words: *thymus involution, autophagy, accelerated aging, OXYS rats*

*И. Б. Соколова¹, О. Р. Федотова², Е. Г. Гилерович², И. В. Сергеев¹, С. В. Анисимов³,
М. В. Пузанов³, Д. П. Дворецкий¹*

ВЛИЯНИЕ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ *

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: sib@kolt.infran.ru;

² Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; ³ Институт молекулярной биологии и генетики Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Крысам-самцам линии *Wistar-Kyoto* в возрасте 12 мес и 22–24 мес была проведена интрацеребральная трансплантация сингенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Затем у этих животных в возрасте двух лет (то есть через 1 год или 3 нед после введения МСК) в установке «Открытое поле» протестировали ориентировочно-исследовательское поведение. Было установлено, что по основным актам поведения крысы в возрасте 22–24 мес были заторможены по сравнению с молодыми животными (2–3 мес). Введение МСК не привело к улучшению ориентировочно-исследовательского поведения старых крыс. Морфологические и иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что интрацеребральная трансплантация МСК приводила к ограниченному повреждению коры ипсилатерального полушария.

Ключевые слова: поведение, мезенхимальные стволовые клетки, головной мозг, глиальный фибриллярный кислый белок

Старение часто ассоциировано с изменением моторного поведения: у пожилых замедляются движения, ухудшается координация, увеличивается время принятия решения и т. д. Одна из основных причин ухудшения двигательных реакций — возрастные патологические изменения в ЦНС. Организация, регуляция и координация произвольных и непроизвольных движений осуществляется через пирамидный и экстрапирамидный тракты. Морфологические изменения в одном из его звеньев могут стать причиной дисбаланса всей системы. К настоящему времени доказано, что по мере старения в головном мозге уменьшается плотность микрососудистой сети [5], в том числе и в сенсомоторной коре [4]. Увеличение расстояния между капиллярами и мельчайшими артериолами может привести к формированию ишемических зон и раз-

витию таких заболеваний, как дисциркуляторная энцефалопатия — множественные диффузные некрозы ткани головного мозга, вызванные медленно прогрессирующим недостатком кровоснабжения.

Клеточная терапия для коррекции возрастных изменений — один из наиболее современных и перспективных методов лечения. Но медицинское применение клеточного материала к настоящему времени исследовано недостаточно и, к сожалению, нередко носит чисто коммерческий, конъюнктурный характер и не имеет под собой теоретических и экспериментальных обоснований.

Изучение возможностей клеточной терапии с помощью мезенхимальных стволовых клеток (МСК) проводится уже около 20 лет. МСК — очень перспективный для применения в медицинской практике клеточный материал, что связано с доступностью этого типа клеток, высоким уровнем их пластичности и пролиферативной активности, возможностью использования аутологических клеток. К настоящему времени в доклинических исследованиях получены хорошие результаты при клеточной терапии ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы [6–9]. Внутривенная трансплантация МСК при этих заболеваниях приводила к стимулированию ангиогенеза в ткани мозга, пограничной с местом повреждения; сохранению жизнеспособности нейронов в той же области (нейропротекторный эффект); уменьшению объема тканевого дефекта (в том числе и глиального рубца) и сохранению морфологического строения отдельных мозговых структур; восстановлению когнитивных и двигательных функций животных до исходного уровня. Интрацеребральная трансплантация МСК позволила предотвратить

* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 13-04-00286).

нарушения ориентировочно-исследовательского поведения после удаления части сенсомоторной коры у крыс [2].

Цель представленного исследования — изучение возможности коррективки ориентировочно-исследовательского поведения у старых крыс (22–24 мес) с помощью интрацеребральной трансплантации МСК.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии *Wistar-Kyoto* в возрасте 2–3 мес, 12 мес, 22–24 мес ($n=93$). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС).

Поведенческое тестирование животных в возрасте 2–3 мес и 22–24 мес проводили в установке «Открытое поле» (ОП). Установка представляет собой округлую площадку ($d=80$ см), ограниченную непрозрачными бортами высотой 30 см, с 16 равномерно расположенными норками ($d=3$ см). Животное помещали в центр поля и в течение 3 мин регистрировали длительность и последовательность всех поведенческих актов. Идентификацию отдельных поведенческих актов проводили на основании классификации индивидуального поведения в ОП: *локомоция* — поступательное движение тела в горизонтальной плоскости; *обнюхивание* — принюхивание; *движение на месте* — повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях; *груминг* — облизывание тела; *стойка с упором* — стойка на задних лапах с опорой на борта установки; *вертикальная стойка* — стойка на задних лапах в отдалении от бортов; *норка* — заглядывание в норку; *сидит* — неподвижность животного, обычно в позе сидя с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной [1].

У животных оценивали локомоторное поведение (количество и длительность акта *локомоция*), ориентировочно-исследовательскую активность (акты *норка*, *локомоция*, *вертикальная стойка*, *стойка с упором*, *движение на месте*, *обнюхивание*); эмоциональное поведение (акты *груминг*, *движение на месте*, *вертикальная стойка*); неспецифическую активацию (изменение суммарного количества актов) или подавление поведения (достоверное изменение количества и длительности

актов). Регистрировали количество, длительность и последовательность актов в тесте с помощью оригинальной программы *Open field* [1]. При статистической обработке достоверность различий двух выборок оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона—Манна—Уитни (программа *Statistica v. 8*) с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Были сформированы следующие группы экспериментальных животных:

1-я — интактные животные в возрасте 2–3 мес (молодые), $n=20$;

2-я — интактные животные в возрасте 22–24 мес (старые), $n=30$;

3-я — животные в возрасте 22–24 мес, которым за 3 нед до поведенческого тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация питательной среды культивирования стволовых клеток α -МЕМ (контрольная), $n=6$;

4-я — животные в возрасте 22–24 мес, которым за 3 нед до поведенческого тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация МСК, $n=11$;

5-я — животные в возрасте 22–24 мес, которым за 1 год (в возрасте 12 мес) до поведенческого тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация МСК, $n=16$.

Имплантацию МСК из костного мозга сингенных крыс, их культивирование/экспансию *in vitro* и определение жизнеспособности полученных клеток проводили в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова по стандартным общепринятым методикам [3]. Для трансплантации были использованы МСК на пассажах 2–3.

Интрацеребральную трансплантацию проводили под золотильным (20 мг/кг) («Virbac», Франция) наркозом. В теменной области черепа с помощью бормашин высверливали отверстие диаметром 1 мм, не повреждая твердую мозговую оболочку. Инсулиновым шприцом производили инъекцию суспензии МСК — 200 000 клеток в 20 мкл α -МЕМ (4-я и 5-я группы) или 20 мкл α -МЕМ (3-я группа) в кору головного мозга на глубину не более 2 мм. После этого кожу на голове животного ушивали.

Поведенческое тестирование в 3-й и 4-й группах проводили через 3 нед после операционной процедуры, а в 5-й группе — через 1 год после интрацеребральной трансплантации МСК.

Морфологические исследования влияния интрацеребральной трансплантации на состояние коры головного мозга старых крыс были проведены на 10 животных. Крысы декапитировали через 2 нед

после введения МСК или α -МЕМ. Головной мозг фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде в течение 1 сут. Затем сегменты мозга, включающие сенсомоторную кору, обезвоживали и заливали в парафин по стандартным методикам. Фронтальные серийные срезы толщиной 7 мкм получали на ротационном микротоме «Leica» («Leica», Германия). Срезы окрашивали тионином по методу Ниссля.

Иммуногистохимическими методами проводили выявление глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) — маркерного белка астроцитов и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). Для проведения реакций срезы головного мозга депарафинизировали в трех порциях ортоксилола, затем регидратировали в спиртах понижающейся концентрации по стандартной методике. Промывали в дистиллированной воде и переносили в 3% пероксид водорода для блокировки эндогенной пероксидазы.

Для проведения реакции с антителами к ГФКБ проводили блокировку неспецифического окрашивания в 12% сыворотке крови свиней («Dako»,



Рис. 1. Повреждение коры головного мозга крысы в возрасте 24 мес через 2 нед после интрацеребрального введения среды культивирования стволовых клеток α -МЕМ.

Иммуногистохимическая реакция на глиальный фибриллярный кислый белок. Ув. 40

Дания) в течение 20 мин при комнатной температуре. Срезы промывали PBS и наносили первичные антитела («Dako», Дания). После инкубации во влажных камерах срезы двукратно промывали фосфатно-солевым буфером. В качестве вторичных реагентов при реакции на ГФКБ использовали реактивы из набора «Super Sensitive Polymer-HRP Detection Kit HRP/DAB» («BioGenex», США). Часть срезов после постановки реакции докрашивали квасцовым гематоксилином.

Реакцию на PCNA проводили с использованием моноклональных антител (клон PC-10, RTU, «Dako», Дания) и вторичного реагента EnVision+ («Dako», Дания). Для визуализации продукта реакции срезы подкрашивали хромогеном из набора «DAB+» («Dako», Дания). Для всех реакций были поставлены общепринятые контроли.

Результаты и обсуждение

Интрацеребральное введение клеточного материала или контрольных веществ неизбежно сопровождалось повреждением ткани головного мозга. Данный способ трансплантации МСК очень редко применяют в экспериментальных работах — для мелких лабораторных животных он достаточно травматичен. Внутривенное введение МСК гораздо более физиологично. Доказано, что при таких патологиях, как ишемический инсульт и черепно-мозговая травма, введенные в кровоток МСК мигрируют к месту повреждений головного мозга [3, 10]. Но при патологиях мозгового кровообращения, которые не сопровождаются нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (мультиинфарктные деменции, гипертонические и диабетические микроангиопатии), интрацеребральная трансплантация — единственный способ доставить клеточный материал в головной мозг. В нашем исследовании площадь повреждения после интрацеребрального введения МСК или α -МЕМ составляла в среднем $1/2$ от площади поверхности сенсомоторной коры ипсилатерального полушария.

Введение 20 мкл α -МЕМ в кору головного мозга (3-я группа) вызывало формирование значительной полости и выраженную глиальную реакцию вокруг нее (рис. 1). Через 2 нед после оперативного вмешательства вокруг полости сформировался выраженный астроцитарный рубец, что было продемонстрировано иммуногистохимической реакцией на ГФКБ (рис. 2, а). Интрацеребральная трансплантация МСК приводила к формированию в неокортексе скопления клеток, которое увеличивалось со временем за счет фибробластического

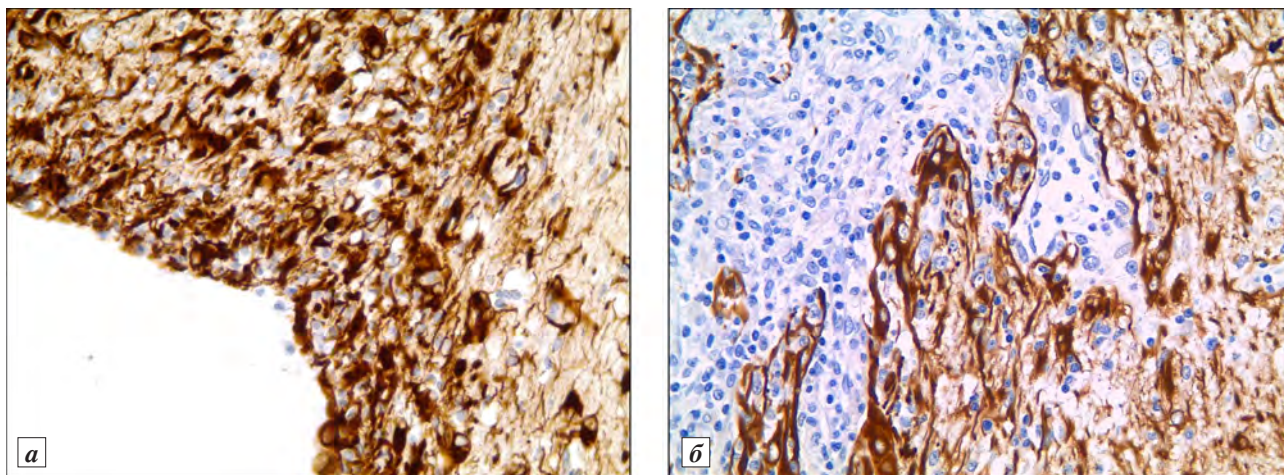


Рис. 2. Активированные астроциты в коре головного мозга крыс в возрасте 24 мес через 2 нед после интрацеребральной трансплантации.

а — среды культивирования α -МЕМ (граница полости, сформировавшейся после введения);
б — мезенхимальных стволовых клеток (иммунореактивные астроциты вокруг трансплантата).
 Иммуногистохимическая реакция на глиальный фибриллярный кислый белок. Ув. 400

роста. Через 1 нед в месте введения было выявлено скопление пролиферирующих клеток (рис. 3). Не все РСНА-положительные клетки были делящимися МСК; часть иммунореактивных клеток связана с пролиферацией астроцитов реципиента в ответ на повреждение ткани мозга во время оперативного вмешательства. Через 2 нед на границах разрастающихся конгломератов была выявлена резко положительная реакция на ГФКБ, что свидетельствовало об активации астроглии в ткани головного мозга (см. рис. 2, б). В дальнейшем начинался распад скопления клеток, и на этом месте формировалась полость, заполненная дендритом. Распад трансплантатов сопровождался выраженной активацией астроцитов: их число увеличивалось, изменялась форма клеток, их отростки утолщались.

Полученные морфологические и иммуногистохимические данные свидетельствуют о том, что введение МСК или α -МЕМ в кору головного мозга приводит к тканевому повреждению и стимуляции ответной реакции на повреждение — активации астроцитов. Но росту клеточных конгломератов в неокортексе препятствует плотное расположение нервных и глиальных клеток и их отростков, — размер травматических полостей в коре органичен.

Возрастные изменения в ориентировочно-исследовательском поведении животных представлены на рис. 4. Показатели поведения в тесте ОП у интактных старых животных (2-я группа) по сравнению с молодыми крысами (1-я группа) достоверно снизились: количество акта *локомоция* уменьшилось в 2 раза, что свидетельствует о значительном понижении двигательной активности;

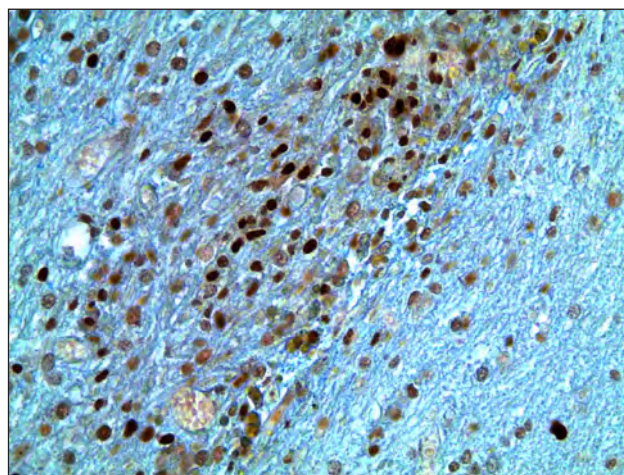


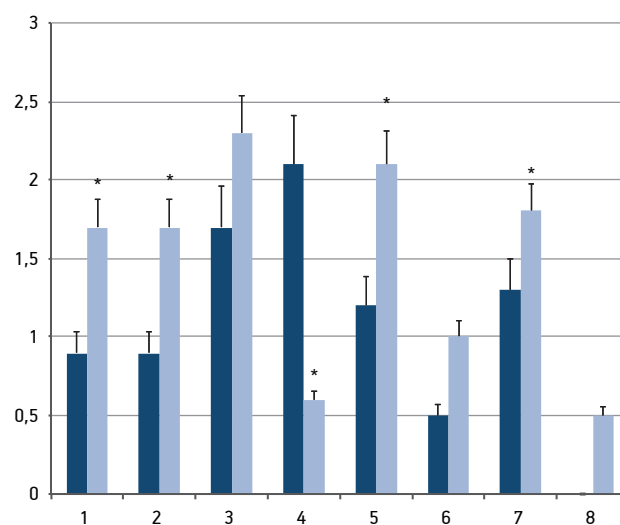
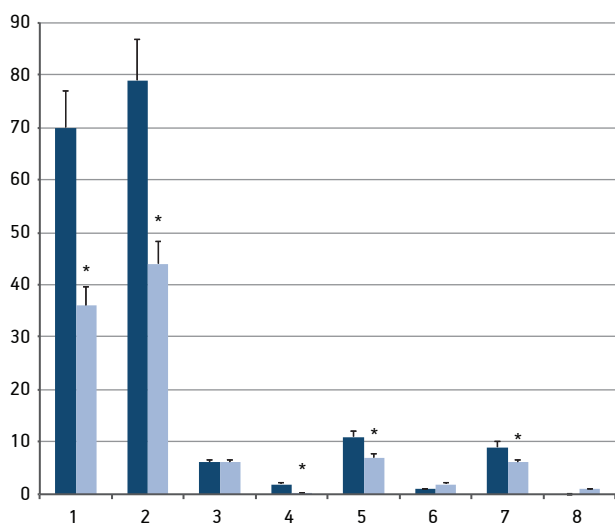
Рис. 3. Пролиферирующие клетки в трансплантате мезенхимальных стволовых клеток в нижних слоях коры головного мозга крысы в возрасте 24 мес через 2 нед после интрацеребрального введения.

Иммуногистохимическая реакция на ядерный антиген пролиферирующих клеток. Ув. 400

количество актов *обнюхивание*, *норка* и *стойка с упором* у старых животных также стало меньше в среднем в 2,1; 1,5 и 1,6 раза, соответственно, то есть исследовательская мотивация и ориентировочное поведение угасали. Длительность всех актов (кроме акта *грумминг*) у интактных старых крыс достоверно выше, чем у молодых, то есть старые животные, совершая меньше паттернов поведения за опыт, затрачивали больше времени на их реализацию. Подобное поведение свидетельствует о замедлении реакций, быстрой утомляемости, эмоциональной подавленности.

Интрацеребральная трансплантация МСК не способствовала улучшению локомоторного поведения и эмоционального состояния, увеличению

ориентировочно-исследовательской активности (рис. 5). Количество большинства поведенческих актов в ОП у старых животных, перенесших кле-



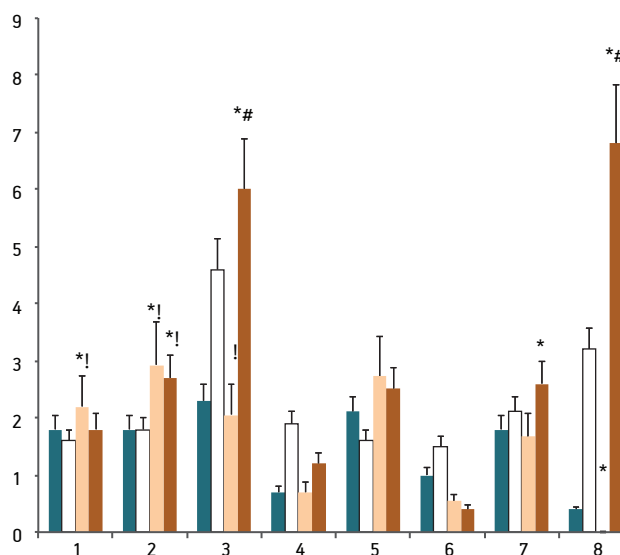
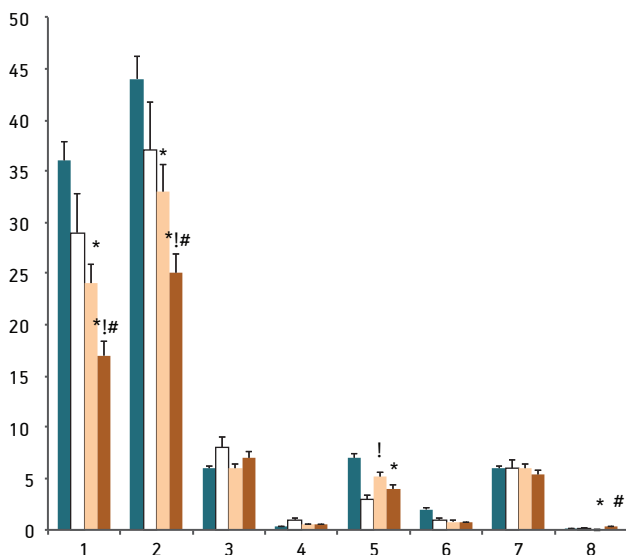
а

б

■ Животные в возрасте 2–3 мес ■ Животные в возрасте 22–24 мес

Рис. 4. Поведение животных в тесте «Открытое поле».

Здесь и на рис. 5: а — по оси ординат — среднее количество актов поведения (\pm ошибка среднего, $p \leq 0,05$); по оси абсцисс — акты поведения: 1 — локомоция; 2 — обнюхивание; 3 — движение на месте; 4 — груминг; 5 — стойка с упором; 6 — вертикальная стойка; 7 — норка; 8 — сидит; б — по оси ординат — средняя продолжительность актов поведения (\pm ошибка среднего, $p \leq 0,05$); по оси абсцисс — акты поведения: 1 — локомоция; 2 — обнюхивание; 3 — движение на месте; 4 — груминг; 5 — стойка с упором; 6 — вертикальная стойка; 7 — норка; 8 — сидит



а

б

■ Интактные животные в возрасте 22–24 мес
 □ Животные в возрасте 22–24 мес, которым за 3 нед до тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация среды культивирования α -MEM
 ■ Животные в возрасте 22–24 мес, которым за 3 нед до тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация МСК
 ■ Животные в возрасте 22–24 мес, которым за 1 год (в возрасте 12 мес) до тестирования была проведена интрацеребральная трансплантация МСК

Рис. 5. Поведение животных в тесте «Открытое поле»

точную терапию, осталось на уровне интактных двухлетних крыс, а по двум основным показателям моторной функции — *локомоция* и *обнюхивание* — даже несколько ухудшились.

У нас имелись следующие основания предполагать, что интрацеребральная трансплантация МСК положительным образом скажется на ориентировочно-исследовательском поведении старых животных. Как уже упоминалось выше, при старении в головном мозге значительно уменьшается плотность микрососудистой сети [5], в том числе и в сенсомоторной коре [4]. Ранее в экспериментальных работах на крысах разных возрастных категорий (2–3 мес, 12 мес и 22–24 мес) мы показали, что интрацеребральная трансплантация МСК приводила к значительному увеличению плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга, в среднем в 1,6–1,8 раза по сравнению с интактными животными [4]. Сенсомоторная кора (зоны передней теменной и собственно теменной области) является зоной представительства афферентации кожно-кинестетического анализатора, ведущего в формировании приспособительных реакций грызунов. В связи с этим, мы и предполагали, что улучшение микроциркуляции в данной зоне головного мозга, возможно, будет способствовать активации ориентировочно-исследовательского поведения старых животных.

Заключение

В нашем эксперименте интрацеребральная трансплантация МСК не привела к активации ориентировочно-исследовательского поведения у старых двухлетних крыс. Однако мы полагаем, что исследование возможностей и эффективности при-

менения МСК для коррекции возрастных патологий должно быть продолжено, поскольку ранее было выявлено положительное влияние интрацеребральной трансплантации МСК на микроциркуляцию в пиальной оболочке коры головного мозга.

Литература

1. Петров Е. С. Изучение нейробиологических основ сложных безусловных рефлексов в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова: итоги последних лет // Физиол. журн. 1990. Т. 76. № 12. С. 1669–1681.
2. Соколова И. Б., Федотова О. Р., Цикунов С. Г., Польшинцев Д. Г. Восстановление ориентировочно-исследовательского поведения крыс после травмы головного мозга с помощью мезенхимальных стволовых клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2011. № 1. С. 26–29.
3. Соколова И. Б., Зинькова Н. Н., Билибина А. А. и др. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007. Т. 2. № 4. С. 54–62.
4. Соколова И. Б., Сергеев И. В., Анисимов С. В. и др. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс разного возраста // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 4. С. 205–210.
5. Brown W., Thore C. Review: Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
6. Chen J., Li Y., Katakowski M., Chen X. et al. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat // J. Neurosci. Res. 2003. № 73. P. 778–786.
7. Chen J., Zhang Z., Li Y. et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats // Circulat. Res. 2003. № 92. P. 692–699.
8. Mahmood A., Lu D., Choop M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain // Neurosurg. 2004. Vol. 55. № 5. P. 1185–1192.
9. Pavlichenko N., Sokolova I., Vilde S. et al. Mesenchymal stem cells transplantation could be beneficial for treatment of experimental ischemic stroke in rats // Brain Res. 2008. № 1233. P. 203–213.
10. Wu J., Sun Z., Sun H. et al. Intravenously administered bone marrow cells migrate to damaged brain tissue and improve neural function in ischemic rats // Cell Transplant. 2008. № 16. P. 993–1005.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 236–241

I. B. Sokolova¹, O. R. Fedotova², E. G. Gilerovich², I. V. Sergeev¹, S. V. Anisimov³,
M. V. Puzanov³, D. P. Dvoretzky¹

THE EFFECT OF INTRACEREBRAL TRANSPLANTATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS ON ORIENTATION AND EXPLORATORY BEHAVIOR OF AGED ANIMALS

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: sib@kolt.infran.ru;

² Research Institute of Experimental Medicine, RAMS, 12 ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg 197376;

³ V. A. Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341

Male *Wistar-Kyoto* rats (12 and 22–24 months old) were intracerebrally transplanted with syngeneic mesenchymal stem cells (MSC). Three weeks or one year later, orientation and exploratory behavior of the same animals (not 2 years old) was assessed using an «open field» test. Older rats (22–24 months old) were inhibited in the basic behavioral acts in comparison to younger animals (2–3 months old). Transplantation of MSC did not cause improvement of an orientation and exploratory behavior of aged rats. Morphological and immunohistochemical analysis suggests intracerebral MSC transplantation led to the injury of the cortex of the ipsilateral hemisphere.

Key words: *behavior, mesenchymal stem cells, brain, glial fibrillary acidic protein*

А. Ю. Соловьёв¹, Н. И. Чалисова², И. А. Чернова¹, Л. К. Шатаева¹, Д. А. Синячкин²

МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ L-АМИНОКИСЛОТ В КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо 3; e-mail: ibgu@medport.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова 6; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Статистическим методом ранговой корреляции выполнен анализ взаимосвязи индивидуальных физико-химических характеристик L-аминокислот, а также дипольных моментов первой пары нуклеотидов их кодонов с собственно биологической активностью аминокислот, то есть со стимуляцией клеточной пролиферации. Экспериментальный материал получен в органотипических культурах тканей экто- и мезодермального генеза от молодых и старых крыс. Показано, что в культурах тканей старых крыс каждая из стимулирующих аминокислот встречалась в 1,5–6,0 раз реже по сравнению с тканями молодых животных. Найдено, что количественные величины стимуляции пролиферации во многих тканях находятся в слабой, а в тканях подкорковых структур головного мозга, мозжечка и кожи — в высоко и умеренно тесной связи с физико-химическими свойствами аминокислот — гидрофильностью, дипольным моментом и изоэлектрической точкой. Обнаружена умеренно тесная связь между величиной дипольного момента первой пары нуклеотидов в кодонах аминокислот и их стимулирующей активностью для эксплантатов подкорковых структур головного мозга (молодые и старые крысы), мозжечка, кожи (молодые крысы), где коэффициент корреляции Спирмена r_s равен 0,52; 0,45; 0,60 и 0,71, соответственно. Умеренно тесная корреляция выявлена также для эксплантатов семенников и хрящей молодых крыс. Можно полагать, что ряд физико-химических и биохимических свойств аминокислот коррелирует с биологической активностью аминокислот, особенно это проявляется в отношении тканей эктодермального генеза.

Ключевые слова: аминокислоты, пролиферация, кодон, старение

Аминокислоты представляют собой структурные единицы, образующие белки, а белки формируют все ткани и органы в живых организмах. Кроме того, аминокислоты образуют те белки, которые играют роль нейромедиаторов. Белки высших организмов состоят из 20 L-аминокислот, которые кодируются генетически. Из 20 кодируе-

мых аминокислот — глицин (*Gly*), аланин (*Ala*), аспарагин (*Asn*), гистидин (*His*), лизин (*Lys*), серин (*Ser*), глутамин (*Gln*), аргинин (*Arg*), пролин (*Pro*), аспарагиновая (*Asp*) и глутаминовая (*Glu*) кислоты, тирозин (*Tyr*), цистеин (*Cys*), валин (*Val*), треонин (*Thr*), метионин (*Met*), лейцин (*Leu*), изолейцин (*Ile*), фенилаланин (*Phe*), триптофан (*Trp*) — девять являются незаменимыми — гистидин, лизин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, треонин, фенилаланин и триптофан. Данные аминокислоты не синтезируются в организме и поступают с пищей. Аргинин считается условно незаменимым, так как он может быть синтезирован в организме, однако в недостаточном количестве. В младенческом возрасте такой синтез происходит, а в пожилом возрасте ослабевает. Поэтому некоторое количество аргинина должно поступать с пищей или с дополнительным диетическим питанием.

Пищевые белки расщепляются в ЖКТ специфическими протеиназами на свободные аминокислоты, олигопептиды и пептидные гормоны [3]. Эти продукты ферментного гидролиза всасываются из ЖКТ в кровотоки и распределяются в печень и другие органы. Нужно отметить, что аминокислоты участвуют в самых быстрых процессах метаболизма. Время истощения запаса аминокислот в организме человека составляет только несколько часов голодания, тогда как запаса воды в организме хватает на четверо суток. Это понятно, так как аминокислоты являются базовыми компонентами синтеза белка на рибосомах [5]. Процесс синтеза белков постоянно идёт в организме. В случае, когда хотя бы одна незаменимая аминокислота отсутствует, синтез белка приостанавливается. Это может привести к разным серьёзным нарушениям — от расстройства пищеварения до депрессии и замедления роста. Кроме того, нарушение всасывания в ЖКТ,

стресс, процесс старения организма и дисбаланс других питательных веществ — всё это может привести к дефициту незаменимых аминокислот.

На разных этапах развития потребность организма в конкретных аминокислотах меняется. В частности, при старении организма возникает дефицит определённых аминокислот. Предложено несколько теорий старения организма. Одна из них — теория «накопления ошибок» — предполагает, что мутации и повреждения макромолекул ДНК приводят к нарушению генетической программы. Результат проявляется в искажениях биосинтеза белков, в частности ферментов. При этом замедляется клеточный метаболизм и повреждаются жизненно важные функции организма [1].

Однако, как показано в последние годы [8, 9, 11, 12], аминокислоты служат не только пластическим материалом для построения белков, но сами могут регулировать основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз. В экспериментальных исследованиях показано стимулирующее влияние индивидуальных аминокислот на пролиферацию клеток с использованием метода органотипической культуры тканей разного генеза от молодых и старых крыс. Эти работы выявили существенное — в 1,5–6 раз для разных аминокислот — снижение количества активно действующих на пролиферацию аминокислот у молодых и старых организмов млекопитающих.

Целью настоящей работы был анализ основных результатов этих экспериментов с точки зрения сравнения эффективности воздействия индивидуальных аминокислот в зависимости от их физико-химических и биохимических характеристик.

Материалы и методы

Нами использованы экспериментальные данные о стимуляции клеточной пролиферации в культуре тканей экто- и мезодермального генеза молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс под влиянием *L*-аминокислот [10]. Методика органотипического культивирования подробно описана в предыдущих работах [8–10, 12]. Для оценки стимуляции пролиферации морфометрически определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в усл. ед. как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Достоверность различий в ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. ИП выражали в процентах, кон-

трольный ИП принимали за 100%. Эффективные концентрации аминокислот, вызывавших увеличение зоны роста эксплантатов, нормированы для одинаковой молярной концентрации аминокислот 100 пкМ (удельная активность аминокислот выражалась как отношение ИП и молярной концентрации $M10^{-10}$). Эти данные, а также данные об индивидуальных физико-химических и биохимических характеристиках аминокислот, полученные из литературных источников [2, 4, 15], представлены в табл. 1, 2.

Аминокислоты обладают следующими индивидуальными физико-химическими характеристиками: молекулярной массой, гидрофобностью, дипольным моментом и изоэлектрической точкой (pI), которые отражены в табл. 1, 2. Каждая из этих характеристик может влиять на межмолекулярные взаимодействия аминокислот с культивируемой тканью и, таким образом, являться фактором активизации пролиферации эксплантата. Необходимо отметить, что разделение аминокислот на гидрофобные и гидрофильные весьма условно. Оно опирается на гипотезу о том, что энергия переноса глицина из органического растворителя в воду равна нулю, так как он не имеет боковой группы. Иначе говоря, имеющиеся в литературе данные определяются выбором органического растворителя [2]. В частности, нами использованы данные об изменении свободной энергии гидратации (ΔG_r , кДж/М) при переносе аминокислот из этанола в воду [15]. Величины собственных дипольных моментов аминокислот (μ , D) содержатся в работе [4]. Нами проведена оценка парной взаимосвязи удельной активности каждой аминокислоты (отношение ИП к $M 10^{-10}$) и её индивидуальных физико-химических и биохимических характеристик. Для этого мы выполнили статистический метод ранговой корреляции — непараметрический метод, который используют для оценки связи между двумя явлениями. Расчёт коэффициента ранговой корреляции выполняли по методу Спирмена [6].

Удельные активности аминокислот, воздействующих на каждую культивируемую ткань, расположены по рангу, то есть по мере понижения этой активности. Каждое значение активности сопоставляли с величиной гидрофобности, дипольного момента или изоэлектрической точки данной аминокислоты. Для вычисления каждого коэффициента ранговой корреляции Спирмена нужны расчеты по пяти аминокислотам и более. Необходимо отметить, что в связи с тем, что стимуляция клеточной

пролиферации в тканях молодых животных происходила в результате более многочисленного набора аминокислот, чем в тканях старых животных, коэффициент Спирмена в эксплантатах от старых животных был рассчитан только для подкорковых структур головного мозга, на которые стимулирующим образом действовало шесть аминокислот. Во всех остальных эксплантатах старых тканей только 1–4 аминокислоты оказывали стимулирующее влияние на пролиферацию.

Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена по формуле:

$$r = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)},$$

где Sd^2 — сумма квадратов разностей рангов, а n — число парных наблюдений.

Для получения достоверного коэффициента корреляции набор числа наблюдений не должен быть меньше пяти. При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивают тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента корреляции равные 0,3 и менее показателями слабой связи; значения более 0,3, но менее 0,7 — показателями умеренно тесной связи, а значения 0,7 и более — показателями высоко тесной связи между ранговой переменной и признаком. Коэффициент Спирмена, равный 1, означает, что две переменных при сравнении связаны монотонно, даже если они не связаны линейной зависимостью.

Этот расчёт использован нами для оценки связей между характеристиками аминокислоты (ρI , величиной дипольного момента μ и энергией гидратации — ΔG , а также дипольного момента первой пары нуклеотидов) и их влиянием на стимуляцию роста эксплантатов разных тканей.

Результаты и обсуждение

Табл. 1 содержит экспериментальные данные о стимуляции клеточной пролиферации — под влиянием аминокислот с разными физико-химическими характеристиками — в эксплантатах коры головного мозга, подкорки, мозжечка и кожи. Эти ткани развиваются в эмбриогенезе из эктодермы — наружного зародышевого листка эмбрионов многоклеточных организмов. В табл. 2 такие данные представлены для миокарда, предстательной железы, семенников и хрящей, то есть для тканей, развивающихся из мезодермального (среднего) зародышевого листка.

Полученные данные показывают, что способностью стимулировать пролиферацию эксплантатов тканей экто- и мезодермального генеза обладают все аминокислоты, кроме *Gly*, *Ala* и *Phe*. Однако изменение ИП под действием *L*-аминокислот было разным в органотипических культурах тканей разного генеза. В нервной ткани эктодермального генеза стимулирующими пролиферацию были, в основном, гидрофобные аминокислоты — *Asp*, *Val*, *Thr*, *Met*, *Leu*, *Ile*. В тканях мезодермального генеза пролиферацию клеток стимулировали преимущественно аминокислоты с заряженным боковым радикалом — кислые *Glu*, *Asp* и основные — *Arg*, *His*, *Lys*.

Существенные различия наблюдали в действии аминокислот на ткани от молодых и старых животных. Чаще всего стимулировали клеточную пролиферацию в эксплантатах от молодых и старых крыс аминокислоты *Lys*, *Arg*, *Glu*, *Leu*, *Ile*. Само же количество стимулирующих ИП аминокислот, что выявлено при подсчете частоты их встречаемости в эксплантатах тканей от старых животных, резко снижалось. Так, *Arg* стимулировал пролиферацию эксплантатов от молодых животных в семи тканях, а у старых животных — только в трех. Еще более выражены различия в действии *Glu* и *Asp*, которые увеличивали ИП эксплантатов у молодых животных в трех тканях, а у старых животных — ни в одной из тканей. В культурах тканей от молодых крыс стимулирующее действие *Pro* и *Ile* встречалось в 2 раза чаще по сравнению со старыми тканями. В целом, в органотипических культурах тканей старых крыс каждая из стимулирующих ИП аминокислот встречалась в 1,5–6,0 раз реже по сравнению с тканями молодых животных. Таким образом, стимуляция клеточной пролиферации в тканях молодых животных происходит в результате более многочисленного набора аминокислот, чем в тканях старых животных.

Результаты корреляционного анализа показали, что коэффициенты корреляции (значения r_s представлены в таблицах) почти для всех эксплантатов имеют значения до 0,3, что свидетельствует о слабой корреляционной связи между наблюдаемой стимуляцией роста эксплантатов и физико-химическими свойствами аминокислот — величиной гидрофобности, дипольного момента и изоэлектрической точкой. Однако для эксплантатов подкорковых структур головного мозга молодых крыс обнаружена высоко тесная связь с параметром энергии гидратации — коэффициент Спирмена $r_s = 0,7$. Для эксплантатов мозжечка

Удельная активность аминокислот и их характеристики при стимуляции клеточной пролиферации в эксплантатах коры головного мозга, подкорки, мозжечка и кожи (ткани эктодермального генеза)

Ткань	Аминокислота	ММ, Да	Энергия гидратации (ΔG , кДж/М)	Дипольный момент (μ , D)	Изоэлектрическая точка, pI	Активность, ИП%/М 10^{-10}
<i>Кора головного мозга</i>						
молодые животные	Met	135	1,3	1,05	5,06€	15,5
	Asp	133	2,25	4,04	3,0	14,9
	Leu	131	10,1	2,43	6,0	14,5
	Val	117	7,06	2,19	5,97	13,2
	His	155	5,85	2,93	7,06	13,1
	Ile	131	12,4	2,27	6,0	10,1
	Thr	119	1,84	2,03	5,6	9,66
			$r_s = -0,32$	$r_s = -0,07$	$r_s = -0,43$	–
старые животные	His	155	5,85	2,93	7,6	5,59
	Leu	131	10,1	2,43	6,0	5,24
	Pro	115	10,86	1,58	6,3	4,60
<i>Подкорковые структуры головного мозга</i>						
молодые животные	Trp	204	12,5	3,59	5,88	14,3
	Glu	147	2,30	5,06	3,2	10,8
	Asp	133	2,25	4,04	3,0	8,50
	Arg	174	3,05	2,25	10,7	8,36
	Gln	146	+0,42	6,08	5,7	7,89
				$r_s = 0,7$	$r_s = -0,3$	$r_s = -0,1$
старые животные	Arg	174	3,05	2,25	10,7	13,6
	Gln	146	+0,42	6,08	5,7	10,5
	Trp	204	12,5	3,59	5,88	7,34
	Ile	131	12,4	2,27	6,0	6,82
	Cys	121	2,29	1,1	5,0	4,35
	His	155	5,85	2,93	7,6	3,41
			$r_s = -0,2$	$r_s = 0,2$	$r_s = 0,2$	–
<i>Мозжечок</i>						
молодые животные	Pro	115	10,8	1,58	6,3	13,82
	Glu	147	2,30	5,06	3,2	10,0
	Arg	174	3,05	2,25	10,7	6,62
	Val	117	7,06	5,3	5,97	5,85
	Cys	121	2,29	1,31	5,0	4,8
	Asp	133	2,25	4,04	3,0	4,5
	Ile	131	14,4	2,27	6,0	4,4
				$r_s = 0,11$	$r_s = -0,07$	$r_s = 0,32$
старые животные	Ile	131	14,4	2,27	6,0	4,7
<i>Кожа</i>						
молодые животные	Trp	204	12,5	3,59	5,88	12,24
	Arg	174	3,05	2,25	10,8	10,45
	Lys	146	6,27	1,33	9,7	8,8
	Glu	147	2,3	5,06	3,2	8,5
	Tyr	181	12,0	2,81	5,6	5,9
	Pro	115	10,86	1,58	6,3	4,9
				$r_s = 0,09$	$r_s = 0,2$	$r_s = 0,31$
старые животные	Trp	204	12,5	3,59	5,88	9,3
	Leu	131	10,1	2,43	6,0	8,9
	Tyr	181	12,0	2,81	5,67	6,6
	Ile	131	12,4	2,27	6,02	6,3

Удельная активность аминокислот и их характеристики при стимуляции клеточной пролиферации в эксплантатах коры миокарда, предстательной железы, семенников и хрящей (ткани мезодермального генеза)

Ткань	Аминокислота	ММ, Да	Энергия гидратации (ΔG , кДж/М)	Дипольный момент (μ , D)	Изоэлектрическая точка, pI	Активность, ИП %/М 10^{-10}
<i>Миокард</i>						
молодые животные	<i>Lys</i>	146	6,27	1,23	9,7	13,45
	<i>Glu</i>	147	2,3	5,06	3,2	11,47
	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,7	10,10
	<i>His</i>	155	5,85	2,93	7,6	9,78
	<i>Asn</i>	132	+0,04	3,38	6,0	5,0
	<i>Ile</i>	131	12,4	2,27	5,4	4,98
	<i>Ser</i>	105	0,16	0,79	5,7	3,8
				$r_s=0,25$	$r_s=0,21$	$r_s=0,25$
старые животные	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,7	8,36
	<i>Lys</i>	146	6,27	1,23	9,7	6,14
<i>Предстательная железа</i>						
молодые животные	<i>Cys</i>	121	2,29	1,31	5,0	11,6
	<i>His</i>	155	5,85	2,93	7,6	10,3
	<i>Ser</i>	105	0,16	0,79	5,7	9,3
	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,8	6,9
	<i>Tyr</i>	181	12,0	2,81	5,67	6,3
	<i>Val</i>	117	7,06	2,19	6,0	5,2
	<i>Gln</i>	146	+0,42	6,08	5,7	5,0
	<i>Pro</i>	115	10,86	1,58	6,3	4,6
старые животные	<i>His</i>	155	5,85	2,93	7,6	7,1
	<i>Cys</i>	121	2,29	1,31	5,0	6,3
	<i>Pro</i>	115	10,86	1,58	6,3	4,4
				$r_s=-0,29$	$r_s=-0,26$	$r_s=-0,14$
<i>Семенники</i>						
молодые животные	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,8	9,05
	<i>Ile</i>	131	12,4	2,27	5,4	8,13
	<i>Lys</i>	146	6,27	1,33	9,7	7,3
	<i>Leu</i>	131	10,11	2,43	6,0	5,5
	<i>Pro</i>	115	10,86	1,58	6,3	3,7
				$r_s=-0,4$	$r_s=0,1$	$r_s=-0,3$
старые животные	<i>Lys</i>	146	6,27	1,33	9,7	7,3
	<i>His</i>	155	5,85	2,93	7,6	5,6
	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,8	5,5
<i>Хрящи</i>						
молодые животные	<i>Leu</i>	131	10,11	2,43	6,0	6,56
	<i>His</i>	155	5,85	2,93	7,6	5,9
	<i>Tyr</i>	181	12,0	2,81	5,67	5,9
	<i>Arg</i>	174	3,05	2,25	10,8	5,57
	<i>Gln</i>	146	+0,42	6,08	5,7	5,0
	<i>Ile</i>	131	12,43	2,27	6,02	4,7
				$r_s=-0,03$	$r_s=0,14$	$r_s=-0,03$
старые животные	<i>Leu</i>	131	10,1	2,43	6,0	4,4

и кожи молодых крыс выявлена умеренно тесная связь с параметром изоэлектрической точки аминокислот, коэффициент Спирмена $r_s=0,32$ и $0,31$ соответственно. Коэффициент корреляции для эксплантатов миокарда очень близок к умеренно слабой корреляционной связи с изоэлектрической точкой аминокислот, $r_s=0,25$.

Однако, кроме физико-химических свойств, аминокислоты имеют генетические характеристики — кодоны — триплеты нуклеотидов в структуре кодирующего участка ДНК. Как уже было предложено, влияния аминокислот на активацию пролиферации можно рассматривать с точки зрения их участия в процессе экспрессии генов на этапе трансляции [13].

Генетическая информация, содержащаяся в линейной последовательности нуклеотидных пар двойной спирали ДНК, переводится в процессе транскрипции в форму матричной РНК (мРНК), в которой нуклеотидные основания связаны рибозо-фосфатными связями в одну цепочку. При этом вместо нуклеотида *T* (тимин) в цепочку мРНК встроены *U* (урацил), при этом в РНК не выполняется правило Чаргаффа.

Линейная последовательность оснований мРНК переводится в последовательность аминокислотных остатков целевого белка в результате ряда реакций на рибосоме. Удлинение пептидной цепи при рибосомальном синтезе — это точный и быстрый процесс, зависящий от правильного размещения тРНК на соседних сайтах рибосомы *A* и *P*. Перевод последовательности кодонов мРНК в последовательность аминокислотных остатков пептидной цепи происходит в помощь адаптора — молекулы, которая узнаёт конкретную аминокислоту и соответствующий кодон. Эти адапторы — транспортные РНК (тРНК).

Последовательность реакций происходит следующим образом:

1) правильная аминокислота присоединяется к тРНК специфическим ферментом аминоацил-тРНК-синтетазой;

2) в составе той же тРНК присутствует антикодон в виде петли из трёх рибонуклеотидов, соответствующих кодону присоединяемой аминокислоты;

3) на *A*-сайте рибосомы кодон мРНК связывается с антикодоном тРНК, образуя водородные связи по принципу комплементарности;

4) на *P*-сайте рибосомы фермент пептидилтрансфераза катализирует образование пептидной связи между аминокислотой и растущим пептидом.

Исследование взаимодействий РНК с аминокислотами и растущими белками — очень важная проблема, так как РНК выполняет больше функций, чем ДНК. Но эти исследования значительно труднее по сравнению с исследованиями ДНК. В определённой степени эта разница определяется их разной размерностью. Структура двойной спирали ДНК практически одномерна, тогда как структура тРНК характеризуется наличием разнообразных молекулярных поверхностей для специфических межмолекулярных взаимодействий и более похожа на структуру глобулярного белка, чем на ДНК [16].

Взаимодействие кодона и антикодона играет центральную роль в декодировании мРНК на рибосоме. В комплексе кодон—антикодон позиции соседних нуклеотидов кодона в мРНК стабилизированы взаимодействием их дипольных моментов и stacking-связью.

При рассмотрении соответствия спаривания кодона с антикодоном упускаются из вида два химических фактора: 1) урацил может иметь энольную или кето-форму; в энольной форме урацил может образовать две и даже три водородные связи с гуанином, что стабилизирует его энольную форму; 2) stacking-эффект между двумя соседними нуклеотидами упрочняет взаимодействия в комплексе кодон—антикодон. Эти факты позволяют по-новому взглянуть на механизм функционирования генетического кода. Впервые в работах Ю. Б. Румера была высказана гипотеза том, что точность спаривания кодона с антикодоном зависит от прочности энергетической связи двух первых соседних нуклеотидов в кодоне [7].

Соединение кодона и антикодона в рибосоме формирует короткий сегмент двойной спирали РНК. В кодонах, которые начинаются с пары соседних нуклеотидов (дуплеты) *CC*, *CG*, *GC* и *GG*, соседние основания связаны stacking-притяжением и комплементарным взаимодействием. И более того, они устанавливают тройные водородные связи с нуклеотидами антикодона. Эти факты позволяют классифицировать связывание кодона с антикодоном на трёх уровнях прочности — прочном, среднем и слабом [7]. В последние годы эта гипотеза успешно развивается [14].

Нами использованы данные о величине собственных дипольных моментов нуклеотидов, представленные в работе [16]: $dA=2,5$; $dU=3,9$; $dG=4,5$; $dC=6,0$ D. Суммарные дипольные моменты для первых пар нуклеотидов в кодонах аминокислот, проявляющих способность стимулировать

рост тканевых эксплантатов, мы вычисляли как сумму этих величин. В табл. 3, 4 представлены исходные данные для оценки ранговой корреляции между способностью аминокислот стимулировать

рост эксплантатов и суммарными диполями нуклеотидных пар в их кодонах. Описанный выше метод Спирмена был использован для оценки коэффициента ранговой корреляции (r_s) между этими харак-

Таблица 3

Кодоны аминокислот, стимулирующих эксплантаты коры головного мозга, подкорки, мозжечка и кожи (ткани эктодермального генеза)

Ткань	Аминокислота	Кодоны аминокислот	Кодирующие дуплеты	Суммарный диполь, D	Активность, ИП %/М 10 ⁻¹⁰
<i>Кора головного мозга</i>					
молодые животные $r_s=0,25$	Met	AUG	AU	6,4	15,5
	Asp	GAC, GAU	GA	7,0	14,9
	Leu	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	CU	9,9	14,5
	Val	GUA, GUC, GUG, GUU	GU	8,4	13,2
	His	CAC, CAU	CA	8,5	13,1
	Ile	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	10,1
	Thr	ACA, ACC, ACG, ACU	AC	8,5	9,66
старые животные	His	CAC, CAU	CA	–	5,59
	Leu	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	CU	–	5,24
	Pro	CCA, CCC, CCG, CCU	CC	–	4,60
<i>Подкорковые структуры головного мозга</i>					
молодые животные $r_s=0,52$	Trp	UGG,	UG	8,4	14,3
	Glu	GAA, GAG	GA	7,0	10,8
	Asp	GAC, GAU	GA	7,0	8,50
	Arg	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	8,36
	Gln	CAA, CAG	CA	8,5	7,89
старые животные $r_s=0,45$	Arg	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	13,6
	Gln	CAA, CAG	CA	8,5	10,5
	Trp	UGG,	UG	8,4	7,34
	Ile	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	6,82
	Cys	UGC, UGU	UG	8,4	4,35
	His	CAC, CAU	CA	8,5	3,41
<i>Мозжечок</i>					
молодые животные $r_s=0,71$	Pro	CCA, CCC, CCG, CCU	CC	12,0	13,82
	Glu	GAA, GAG	GA	7,0	10,0
	Arg	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	6,62
	Val	GUA, GUC, GUG, GUU	GU	8,4	5,85
	Cys	UGC, UGU	UG	8,4	4,8
	Asp	GAC, GAU	GA	7,0	4,5
	Ile	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	4,4
старые животные	Ile	AUA, AUC, AUU	AU	–	4,7
<i>Кожа</i>					
молодые животные $r_s=0,60$	Trp	UGG	UG	8,4	12,24
	Arg	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	10,45
	Lys	AAA, AAG	AA	5,0	8,8
	Glu	GAA, GAG	GA	7,0	8,5
	Tyr	UAC, UAU	UA	6,4	5,9
	Pro	CCA, CCC, CCG, CCU	CC	12,0	4,9
старые животные	Trp	UGG	–	–	9,3
	Leu	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	–	–	8,9
	Tyr	UAC, UAU	–	–	6,6
	Ile	AUA, AUC, AUU	–	–	6,3

**Кодоны аминокислот, стимулирующих эксплантаты миокарда, предстательной железы, семенников и хрящей
(ткани мезодермального генеза)**

Ткань	Аминокислота	Кодоны аминокислот	Кодирующие дуплеты	Суммарный диполь, <i>D</i>	Активность, ИП%/М10 ⁻¹⁰
<i>Миокард</i>					
молодые животные $r_s=0,17$	<i>Lys</i>	AAA, AAG	AA	5,0	13,45
	<i>Glu</i>	GAA, GAG	GA	7,0	11,47
	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	10,10
	<i>His</i>	CAU, CAC	CA	8,5	9,78
	<i>Asn</i>	AAU, AAC	AA	5,0	5,0
	<i>Ile</i>	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	4,98
	<i>ser</i>	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	UC	9,9	3,8
старые животные	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	–	–	8,36
	<i>Lys</i>	AAA, AAG	–	–	6,14
<i>Предстательная железа</i>					
молодые животные $r_s=0,25$	<i>Cys</i>	UGU, UGC	UG	8,4	11,6
	<i>His</i>	CAU, CAC	CA	8,5	10,3
	<i>ser</i>	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	UC	9,9	9,3
	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	6,9
	<i>Tyr</i>	UAU, UAC	UA	6,4	6,3
	<i>Val</i>	GUU, GUC, GUA, GUG	GU	8,4	5,2
	<i>Gln</i>	CAA, CAG	CA	8,5	5,0
	<i>Pro</i>	CCU, CCC, CCA, CCG	CC	12,0	4,6
старые животные	<i>His</i>	CAU, CAC	–	–	7,1
	<i>Cys</i>	UGU, UGC	–	–	6,3
	<i>Pro</i>	CCU, CCC, CCA, CCG	–	–	4,4
<i>Семенники</i>					
молодые животные $r_s=0,33$	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	9,05
	<i>Ile</i>	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	8,13
	<i>Lys</i>	AAA, AAG	AA	5,0	7,3
	<i>Leu</i>	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	CU	9,9	5,5
	<i>Pro</i>	CCU, CCC, CCA, CCG	CC	12,0	3,7
старые животные	<i>Lys</i>	AAA, AAG	–	–	7,3
	<i>His</i>	CAU, CAC	–	–	5,6
	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	–	–	5,5
<i>Хрящи</i>					
молодые животные, $r_s=0,35$	<i>Leu</i>	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	CU	9,9	6,56
	<i>His</i>	CAU, CAC	CA	8,5	5,9
	<i>Tyr</i>	UAU, UAC	UA	6,4	5,9
	<i>Arg</i>	CGA, CGC, CGG, CGU, AGA, AGG	CG	10,5	5,57
	<i>Gln</i>	CAA, CAG	CA	8,5	5,0
	<i>Ile</i>	AUA, AUC, AUU	AU	6,4	4,7
старые животные	<i>Leu</i>	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG	–	–	4,4

теристиками аминокислот. Значения коэффициентов свидетельствуют о слабой, умеренно и высоко тесной связи между стимулирующей активностью аминокислот и дипольным моментом первой пары нуклеотидов в их кодонах.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что у молодых животных обнаружена для некоторых тканей слабая корреляция между кодонами аминокислот и аминокислотной стимуляцией роста эксплантатов. Для эксплантатов семенников и хрящей выявлена умеренно тесная связь, коэффициент корреляции Спирмена $r_s=0,33$ и $0,35$, соответственно. Умеренно тесная корреляционная связь обнаружена также для эксплантатов подкорковых структур головного мозга у молодых и старых крыс и кожи у молодых крыс: коэффициент $r_s=0,52$; $0,45$; $0,60$, соответственно. Высоко тесная связь выявлена для эксплантатов мозжечка молодых животных, $r_s=0,71$.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов корреляционного анализа можно сделать следующее заключение. Четко прослеживается тот факт, что у всех тканей эктодермального генеза — подкорковые структуры головного мозга, мозжечок и кожа (за исключением коры головного мозга, которая в эмбриогенезе развивается позднее) — существует умеренно и высоко тесная корреляционная связь между дипольными моментами для первых пар нуклеотидов в кодонах аминокислот и активностью этих аминокислот в отношении стимуляции клеточной пролиферации.

Известно, что зародышевые листки в той или иной форме представлены у всех многоклеточных животных. После дробления зиготы (оплодотворенной яйцеклетки) образуются бластомеры, а затем три зародышевых листка: наружный — эктодерма, внутренний — энтодерма и средний — мезодерма. Эктодерма всегда расположена снаружи и появляется в эмбриогенезе первой, энтодерма расположена внутри, а мезодерма, появляющаяся последней, — между ними. Каждый из этих листков дает начало определенным органам и тканям. Из эктодермы развивается вся нервная ткань (причем, в первую очередь — ядерные образования подкорковых структур, а затем кора головного мозга), а также наружные слои кожи и ее производные. Из мезодермы образуются все виды соединительной ткани, костная и хрящевая ткани, кровь

и сосудистая система, все типы мышечной ткани, выделительная и репродуктивная системы.

Однако известно, что в период возникновения зародышевых листков никаких принципиальных различий между ними не существует. При пересадке зародышевых листков было выявлено, что первоначально каждый из них обладает потенциальными свойствами любого из двух других. В качестве рабочей гипотезы мы можем предположить, что именно существующие умеренно и высоко тесные корреляционные связи между дипольными моментами для первых пар нуклеотидов в кодонах аминокислот и активностью этих аминокислот в отношении стимуляции клеточной пролиферации в тканях нервной системы и кожи позволяет зародышевому листку развиваться в эктодермальный листок. Таким образом, выявляется, что первые пары нуклеотидов в кодонах некоторых аминокислот (*Glu, Asp, Arg, Lys, Pro, Val, Cys, Leu, Ile, Tyr, Trp*) могут определять регулируемую роль этих аминокислот в развитии зародышевого листка эктодермы. Эти аминокислоты включают все незаменимые аминокислоты, из которых не представлены только незаменимые — метионин, фенилаланин и треонин. Кодоны этих же аминокислот, а также *His* и *Gln* обнаруживают корреляционные связи с двумя тканями из мезодермального листка (семенники и хрящ). Следует также подчеркнуть, что первые пары нуклеотидов в кодонах всех аминокислот с заряженным боковым радикалом — *Glu, Asp, Arg, Lys, His* — имеют умеренную и высоко тесную корреляционную связь со стимулирующей активностью этих аминокислот.

Таким образом, во всех шести тканях эктодермального генеза и двух тканях мезодермального генеза у молодых животных обнаружена умеренно и высоко тесная корреляционная взаимосвязь биологической активности аминокислот с их кодонами. В эксплантатах от старых животных умеренно тесную корреляционную связь выявляли в ткани подкорковых структур головного мозга, на которые стимулирующим образом действовало большое количество аминокислот. Также для эксплантатов подкорковых структур головного мозга молодых крыс обнаружена высоко тесная связь с параметром энергии гидратации, а для эксплантатов мозжечка и кожи выявлена умеренно тесная связь с параметром изоэлектрической точки аминокислот. Можно полагать, что ряд физико-химических и биохимических свойств аминокислот коррелирует с биологической активностью аминокислот, особен-

но это проявляется в отношении тканей эктодермального генеза.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
2. Волькенштейн М. В. Молекулярная биофизика. М.: Наука, 1975.
3. Климов А. П. Пептиды и пищеварительная система. Л.: Наука, 1983.
4. Кондратьев М. С., Савченко А. А., Комаров В. М., Кабанов А. В. Некоторые аспекты структуры и конформационной лабильности природных L-аминокислот и модельных олигопептидов. М.: МКО, 2005.
5. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Янушевич О. О. Общая нутрициология. М.: Медпресс-информ, 2005.
6. Поляков Л. Е. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении. Л.: Медицина, 1971.
7. Румер Ю. Б. Систематизация кодонов в генетическом коде // Докл. АН СССР. 1968. Т. 183. № 1. С. 225–227.
8. Смирнов А. В., Чалисова Н. И., Рыжак Г. А., Концевая Е. А. Влияние кодируемых аминокислот на развитие органотипической культуры тканей разного генеза молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 447–452.
9. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А. Модулирующее действие аминокислот на развитие тканей в органотипической культуре // Рос. физиол. журн. 2004. Т. 90. № 6. С. 801–809.
10. Чалисова Н. И., Концевая Е. А., Войцеховская М. А., Комашня А. В. Регуляторное влияние кодируемых аминокислот на основные клеточные процессы у молодых и старых животных // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 189–197.
11. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Комашня А. В., Ноздрачев А. Д. Стимуляция клеточной пролиферации и апоптоза при действии аминокислот в органотипической культуре тканей с различной степенью зрелости // Докл. АН. 2006. Т. 406. № 1. С. 1–4.
12. Чалисова Н. И., Лесняк В. В., Балькина Н. А. и др. Влияние аминокислот и кардиогена на развитие органотипической культуры миокарда молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 409–413.
13. Berezhnoy A. Y., Duplij S. A. Dependence of nucleotide physical properties on their placement in codons and determinative degree // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2005. Vol. 6. № 10. P. 948–960.
14. Kimball S. R., Jefferson L. S. Amino acids as regulators of gene expression // Nutr. Metab. (Lond). 2004. Vol. 1. P. 3.
15. Nozaki Y., Tanford C. The solubility of amino acids and two glycine peptides in aqueous ethanol and dioxane solutions. Establishment of a hydrophobicity scale // J. biol. Chem. 1971. Vol. 246. № 7. P. 2211–2217.
16. Oliva R., Cavallo L., Tramontano A. Accurate energies of hydrogen bonded nucleic acid base pairs and triplets in tRNA tertiary interactions // Nucleic Acids Res. 2006. Vol. 34. № 3. P. 865–879.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 242–251

A. Yu. Soloviev¹, N. I. Chalisova², I. A. Chernova¹, L. K. Shataeva¹, D. A. Sinyachkin²

THE MECHANISMS OF STIMULATION OF CELLULAR PROLIFERATION UNDER THE EFFECT OF L-AMINO ACIDS IN THE TISSUE CULTURE IN YOUNG AND OLD RATS

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

The statistical method of range correlation was used to analyse the correlation of individual characteristics of L-amino acids, as well as of the dipole moments of the first pair of the nucleotides of their codons to the biological activity of the amino acids, i.e. to the stimulation of the cellular proliferation. The experimental material was obtained in the organotypic tissues of ecto- and mesodermal genesis in young and old rats. It was demonstrated, that each of stimulating amino acids acts in the explants from old rats to 1,5–6 times rarely, as compared to the explants from young rats. The weak correlation was detected between the stimulation of the cellular proliferation and physical-chemical characteristics — hydrophobicity, dipole moment and isoelectrical point of the amino acids, — in many tissues, but high and moderate correlation was detected in the brain subcortical explants, cerebella and skin. However, the moderate close correlation was detected between the dipole moment of the first pair of the nucleotides of their codons and the stimulating activity for the explants of the brain subcortical structures (young and old rats), of cerebella and skin (young rats), Spearman correlation coefficient $r_s = 0,52; 0,45; 0,60, 0,71$ accordingly. The moderate close correlation was detected also for the explants of testis and cartilage. It can be suggested, that some physical-chemical and biochemical characteristics of amino acids should correlate to their biological activity, especially in relation to the ectodermal tissue.

Key words: amino acids, proliferation, codon, aging

А. М. Менджерский¹, Г. В. Карантыш¹, В. А. Абрамчук¹, Г. А. Рыжак²

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ НА НАВИГАЦИОННОЕ НАУЧЕНИЕ И СИСТЕМУ КАСПАЗЫ-3 В СТРУКТУРАХ МОЗГА ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

¹ Педагогический институт Южного федерального университета, 344082 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 33;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

Проведено изучение эффектов пептидных геропротекторов кортексина и пинеалона на систему каспазы-3 в структурах мозга и обучение крыс разного возраста в экспериментальной модели острой гипоксической гипоксии¹. Выявлены региональные изменения активности и содержания каспазы-3 в коре больших полушарий и стволовых структурах молодых и старых крыс под влиянием пептидных препаратов. Выдвинуто предположение о том, что функциональное состояние системы каспазы-3 в мозге является одной из причин, определяющих способность животных к обучению. Введение пинеалона в большей степени улучшает показатели обучаемости в лабиринте Морриса как молодых, так и старых животных по сравнению с кортексином.

Ключевые слова: пептидные геропротекторы, крысы разного возраста, обучение, каспаза-3

Известно, что в процессе старения проявляются признаки нейродегенерации, в том числе нарушение обучения и памяти [13, 23]. Нейробиологической основой нейродегенерации являются возрастные изменения, связанные с программированной гибелью клеток и пластическими процессами. Механизмы функциональной и структурной пластичности, одним из компонентов которой является апоптоз, лежат в основе адаптационных процессов и компенсации нервных функций, нарушенных вследствие экстремальных или патологических состояний [4].

Пластические процессы в нервной ткани обеспечиваются несколькими механизмами. В первую очередь, это экспрессия генома, направленная на

активацию ряда каскадных процессов, в том числе системы протеолитических ферментов, к которым относят и систему каспаз, основной функцией которых является запуск апоптотических процессов. В частности, изменение активности семейства каспаз (которые традиционно рассматривают в качестве факторов гибели клетки) может наблюдаться и в нормально функционирующем нейроне, что связывают с пластическими процессами [2, 20, 26].

Поскольку в настоящее время выявлены не только апоптотические функции каспазы-3 [11, 18], изучение состояния протеолитических систем в процессе закрепления навыка при патологии мозга является актуальным. С учетом того, что с возрастом, особенно при патологических состояниях, снижаются адаптационные возможности нервной системы, перспективно исследовать данные процессы у животных разных возрастных групп. Для коррекции этих изменений разработан ряд препаратов, применение которых, тем не менее, не решает всех проблем, связанных с отклонениями в когнитивной сфере у людей пожилого и старческого возраста [1, 7].

Целью данной работы было проведение сравнительного анализа влияния пептидных геропротекторов кортексина и пинеалона на латентное обучение и функциональное состояние системы каспазы-3 в мозгу крыс разного возраста.

Материалы и методы

Все эксперименты с животными были выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным. Эксперимент проведен на белых беспородных крысах-самцах в возрасте 3–4 мес с массой тела

¹ Термин, означающий, что гипоксическое состояние у животного вызвано непосредственно гипоксией, то есть помещением животного в камеру с недостатком кислорода. Другой вид гипоксии — гипобарическая, когда животное помещают в камеру с пониженным давлением, что также вызывает у него состояние гипоксии. Бывает гипоксия ишемическая — когда пережимают, например, сонную артерию и т. д.

180–250 г (молодые крысы, $n=54$) и в возрасте 18 мес с массой тела 350–450 г (старые крысы, $n=54$). Крыс каждой возрастной группы разделили на группы: 1-я — контрольная; 2-я — моделирование острой гипоксической гипоксии (ОГГ); 3-я — введение кортексина в дозе 1 мг/кг массы тела; 4-я — введение кортексина в дозе 1 мг/кг массы тела перед моделированием ОГГ; 5-я — введение пинеалона в дозе 10 мкг/кг; 6-я — введение пинеалона в дозе 10 мкг/кг перед моделированием ОГГ.

Острую гипоксическую гипоксию как модель возрастной патологии, обуславливающей ишемию мозга, создавали путем помещения крыс в приточно-вытяжную барокамеру при атмосферном давлении 66,41 кПа (3500 м над уровнем моря) на 3 ч.

Активность каспазы-3 в мозгу определяли флюориметрическим методом [10, 14], рассчитывали по разности скоростей накопления свободного 7-амино-4-метилкумарина в пробах (Sigma, США) и выражали в пмоль/мин на 1 мг белка. Содержание каспазы-3 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Biosource» (Бельгия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows 6.5.

Результаты и обсуждение

При изучении влияния ОГГ на латентное обучение молодых крыс установлено снижение времени поиска скрытой платформы к 3-м суткам тестирования: в течение всего тестирования, время

поиска скрытой платформы у животных, которым моделировали ОГГ, было выше по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Введение кортексина и пинеалона (3-я и 5-я группы) способствовало снижению времени поиска скрытой платформы к 3-му дню эксперимента, однако пинеалон показал большую эффективность по сравнению с кортексином: на 3-й день тестирования у крыс, которым вводили пинеалон, показатель обучаемости в лабиринте Морриса достоверно отличался от уровня контрольной группы и, особенно, от показателя у животных 3-й группы, которым вводили кортексин ($p<0,05$).

В модели ОГГ введение пептидных геропротекторов снизило влияние стрессорного воздействия на обучаемость животных, особенно выраженное при введении пинеалона: на 1-й и 3-й дни эксперимента время поиска скрытой платформы у крыс 6-й групп, которым вводили пинеалон перед моделированием гипоксии, соответствовало показателю у контрольных животных (1-я группа).

У старых крыс в модели ОГГ время поиска скрытой платформы было достоверно выше, чем в контрольной группе животных (табл. 2). Предварительное введение кортексина перед гипоксической гипоксией способствовало снижению времени поиска скрытой платформы животными на 3-й день тестирования на 36,5 % ($p<0,05$) по сравнению с показателем у крыс 2-й группы (ОГГ). При введении пинеалона старым крысам, у которых моделировали ОГГ, снижение времени поиска скрытой платформы наблюдали на 3-й день тестирования на 56 % ($p<0,05$) по сравнению с животными 2-й группы (ОГГ).

Таблица 1

Результаты исследования когнитивной функции у молодых крыс в водном лабиринте Морриса при воздействии острой гипоксической гипоксии (ОГГ) и введении пептидных геропротекторов (с, $M\pm m$)

Группа	Сумма четырех попыток		
	1-й день тестирования	2-й день тестирования	3-й день тестирования
1-я — контрольная ($n=72$)	28,53±1,09	11,63±0,27	8,49±0,31
2-я — ОГГ ($n=28$)	37,52±1,49 ^{2)*}	24,54±0,10 ^{1)*}	17,83±0,65 ^{1)*}
3-я — кортексин ($n=32$)	26,63±0,93 ^{3)*}	18,49±0,67 ^{1)*, 2)*, 3)*}	12,26±0,40 ^{1)*, 2)*, 3)*}
4-я — кортексин + ОГГ ($n=60$)	31,83±1,26	25,38±0,18 ^{1)*, 2)*}	11,52±0,37 ^{1)*, 2)*, 3)*}
5-я — пинеалон ($n=32$)	23,51±1,08 ^{3)*}	9,33±0,42 ^{1)*, 2)*, 3)*}	5,81±0,21 ^{1)*, 2)*, 3)*}
6-я — пинеалон + ОГГ ($n=80$)	26,39±1,24 ^{3)*}	28,07±1,75 ^{2)*}	9,22±0,46 ^{1)*, 3)*}

Примечание. Здесь и в табл. 2: ^{1)*} достоверное ($p<0,05$) снижение времени поиска платформы по сравнению с 1-м днем тестирования; ^{2)*} достоверные ($p<0,05$) отличия показателей по сравнению с контрольной группой; ^{3)*} достоверные ($p<0,05$) отличия показателей по сравнению со 2-й группой крыс в модели ОГГ

Результаты исследования когнитивной функции у старых крыс в водном лабиринте Морриса при воздействии острой гипоксической гипоксии (ОГГ) и введении пептидных геропротекторов (с, $M \pm m$)

Группа	Сумма четырех попыток		
	1-й день тестирования	2-й день тестирования	3-й день тестирования
1-я — контрольная ($n=32$)	34,78±1,12	5,34±0,22 ^{1)*}	9,16±0,42 ^{1)*}
2-я — ОГГ ($n=32$)	43,03±2,05 ^{2)*}	15,03±0,67 ^{1)*, 2)*}	16,67±0,74 ^{1)*, 2)*}
3-я — кортексин ($n=32$)	33,11±0,97 ^{3)*}	21,44±0,94 ^{1)*, 2)*, 3)*}	16,01±0,76 ^{1)*, 2)*}
4-я — кортексин + ОГГ ($n=32$)	53,33±2,14 ^{2)*, 3)*}	14,42±0,64 ^{1)*, 2)*}	10,58±0,47 ^{1)*, 3)*}
5-я — пинеалон ($n=32$)	47,42±2,32 ^{2)*}	23,91±1,10 ^{1)*, 2)*, 3)*}	9,51±0,38 ^{1)*, 3)*}
6-я — пинеалон + ОГГ ($n=32$)	56,78±2,41 ^{2)*, 3)*}	30,89±1,48 ^{1)*, 2)*, 3)*}	7,33±0,32 ^{1)*, 3)*}

В контрольной группе старых крыс время поиска скрытой платформы в 1-й день эксперимента было на 22 % ($p < 0,05$) выше, но на 2-й день тестирования — на 54 % ниже ($p < 0,05$) уровня у молодых крыс 1-й группы. К 3-му дню эксперимента данный показатель у контрольных крыс разного возраста не различался.

В то же время, влияние пептидных геропротекторов на латентное обучение старых животных 3-й и 5-й групп было сходно с таковым у молодых крыс при введении кортексина и пинеалона. Нужно отметить, что введение трипептида пинеалона старым крысам способствовало повышению времени поиска скрытой платформы на 1-й день эксперимента относительно контрольной группы старых животных, но к 3-м суткам данный показатель не различался в этих группах. При этом время поиска скрытой платформы у старых животных, которым вводили кортексин, было выше на 2-й и 3-й день тестирования относительно контрольной группы старых животных, соответственно, на 301 % ($p < 0,001$) и 75 % ($p < 0,05$).

Таким образом, установлены возрастные отличия эффектов кортексина и пинеалона на обучение крыс в лабиринте Морриса. Предположительно, это связано с разным уровнем метаболических процессов в мозгу старых и молодых крыс. Известно, что в норме с возрастом происходит снижение выработки свободных радикалов на фоне низкой активности системы антиоксидантной защиты, а при патологических состояниях повышается прооксидантный статус и истощается антиоксидантная система защиты [19]. Пептидные препараты в условиях физиологической нормы способствуют возрастанию интенсивности свободнорадикальных процессов, что связывают с их эффектом преадаптации [5]. Но введение пептидов на фоне стрессорного воздействия, напротив, способствует снижению интенсификации свободнорадикальных

процессов за счет повышения антиоксидантного статуса в организме [3]. Также установлены эффекты ряда пептидов на репликацию генома [9], протеолитическую активность в мозге [21]. При сопоставлении этих фактов можно предположить, что действие пептидов направлено на изменение активности репликационных процессов, уровня протеолитических и свободнорадикальных реакций таким образом, чтобы в условиях стрессового воздействия изменить «программу работы внутри- и межклеточной сигнализации» в сторону наиболее благоприятного исхода для всей клеточной популяции. Изменение активности протеолитических ферментов (в частности, каспазы-3, кальпаинов), а также в структуре цитоскелета в нейронах под действием пептидов в норме и при патологическом воздействии [6] может являться отражением адаптивных перестроек в сетях нейронов, ответственных за «приспособление» к новым условиям.

Известно, что субстратом для действия каспазы-3 служит множество белков цитоскелета (ламинин, G-актин, фодрин, пресенилин), ферменты репарации ДНК и регуляторы клеточного цикла (*PARP*, *pRb*), протеинкиназы (*MEKK 1*, *FAK*, *PAK 2*) — так называемые «субстраты смерти» [25]. В условиях введения кортексина и пинеалона молодым крысам (3-я и 5-я группы) наблюдали возрастание активности каспазы-3 в стволовых структурах, при этом содержание активной каспазы-3 повышалось в структурах мозга только под влиянием введения трипептида пинеалона (табл. 3). Введение кортексина способствовало снижению содержания каспазы-3 в стволовых структурах мозга по сравнению с контрольной группой молодых крыс. Это дает основание предполагать, что в стволовых структурах молодых животных под действием кортексина снижается синтез каспазы-3 на фоне создания благоприятных условий для проявления повышения активности

Активность и содержание активной каспазы-3 в мозгу молодых крыс в модели острой гипоксической гипоксии (ОГГ), $M \pm m$

Группа	Кора больших полушарий мозга	Стволовые структуры мозга
<i>Активность каспазы-3</i>		
1-я — контрольная	3,95±0,31	2,85±0,16
2-я — ОГГ	4,31±0,29*	4,52±0,24*
3-я — кортексин	4,76±0,24	4,59±0,21*
4-я — кортексин + ОГГ	4,02±0,15	3,28±0,13
5-я — пинеалон	3,79±0,13	3,68±0,14*
6-я — пинеалон + ОГГ	3,22±0,16	2,58±0,11
<i>Содержание активной каспазы-3</i>		
1-я — контрольная	10,10±0,42	12,03±0,46
2-я — ОГГ	11,75±0,51	12,04±0,56
3-я — кортексин	12,28±0,57	8,47±0,32*
4-я — кортексин + ОГГ	11,75±0,42	12,11±0,59
5-я — пинеалон	13,45±0,61*	16,73±0,72*
6-я — пинеалон + ОГГ	12,04±0,54	15,51±0,69

* Достоверное ($p < 0,05$) изменение активности каспазы-3 по сравнению с контрольной группой

соответствующего фермента [8]. Возможно, кортексин влияет на RGD-последовательность (аргинин—глицин—аспартат), придающую молекуле профермента такую конформацию, при которой протеазная активность может не проявиться [16] либо способствует созданию определенного диапазона значений pH , при котором активность каспазы-3 наиболее высока. Так, максимум активности каспазы-3 достигается при близких к нейтральным значениям pH [12], однако определенный уровень активности данная протеаза проявляет при кислых значениях pH [22, 27].

После ОГГ у молодых крыс значительно возрастает активность каспазы-3 в стволовых структурах, тогда как содержание данной протеазы не изменяется в мозгу по сравнению с контрольной группой. Это может быть связано со способностью каспаз к быстрой активации в большом количестве в ответ на воздействие индуцирующих сигналов [17], что, вероятно, наблюдается при ОГГ. В том числе, в условиях ишемии/гипоксии в результате ауторегуляторных процессов активность каспазы-3 повышается в геометрической прогрессии, что приводит к гибели клетки [15, 24]. Возможно, по этой причине результатом деструктивных изменений в структурах мозга молодых и старых крыс после ОГГ является снижение их способности к обучению в лабиринте Морриса. В то же время, в условиях введения кортексина и пинеалона молодым крысам перед моделированием ОГГ активность и

содержание активной каспазы-3 не отличались от контрольного уровня.

У старых крыс в модели ОГГ происходило значительное повышение активности каспазы-3 в коре больших полушарий на 131 % ($p < 0,001$) и в стволовых структурах на 82 % ($p < 0,01$), а содержание активной каспазы-3 не изменилось относительно контрольной группы (табл. 4).

Введение кортексина старым животным способствовало значимому снижению активности каспазы-3 в коре больших полушарий при повышении содержания этого фермента в структурах мозга. Введение пинеалона приводило к активации данной протеазы в коре больших полушарий и стволовых структурах мозга старых животных на 34 % ($p < 0,05$) и 27 % ($p < 0,05$), соответственно, при сохранении содержания активной каспазы-3 в мозгу относительно контрольной группы. Эти особенности влияния кортексина и пинеалона на систему каспазы-3 могут лежать в основе их действия на латентное обучение.

В условиях предварительного введения кортексина и пинеалона перед ОГГ в коре больших полушарий старых крыс активность каспазы-3 соответствовала показателю в контрольной группе: в стволовых структурах животных, которым вводили пинеалон перед ОГГ, обнаружено возрастание активности данной протеазы на 38 % ($p < 0,05$) относительно 1-й группы старых крыс.

Активность и содержание каспазы-3 (нг/г ткани) в структурах мозга старых крыс, подвергнутых острой гипоксической гипоксии (ОГГ), $M \pm m$

Группа	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
<i>Активность каспазы-3</i>		
1-я — контрольная	0,82±0,04	1,03±0,14
2-я — ОГГ	1,89±0,06*	1,87±0,31*
3-я — кортексин	0,63±0,08*	1,16±0,21
4-я — кортексин + ОГГ	0,92±0,07	1,04±0,16
5-я — пинеалон	1,18±0,12*	1,31±0,13*
6-я — пинеалон + ОГГ	0,99±0,11	1,42±0,38*
<i>Содержание каспазы-3</i>		
1-я — контрольная	9,79±0,39	11,86±0,42
2-я — ОГГ	11,61±0,46	11,47±0,40
3-я — кортексин	13,54±0,54*	15,42±0,61*
4-я — кортексин + ОГГ	11,78±0,42	13,21±0,55
5-я — пинеалон	12,63±0,61	13,64±0,63
6-я — пинеалон + ОГГ	12,37±0,58	13,22±0,50

* Достоверные отличия показателей по сравнению с показателем в контрольной группе при $p < 0,05$

Заключение

Таким образом, выявленные возрастные особенности эффектов кортексина и пинеалона на латентное обучение молодых и старых крыс можно объяснить изменением протеазной активности в структурах мозга этих животных. Предположительно, у молодых крыс кортексин оказывает влияние на систему каспазы-3 только в стволовых структурах (блокирует ее синтез или формирование активной формы протеазы из про-каспазы-3 на фоне повышения активности фермента), тогда как пинеалон значительно повышает содержание активной каспазы-3 в мозгу на фоне менее выраженной активации протеазы в стволовых структурах относительно кортексина. В то же время, у старых животных под влиянием кортексина происходит накопление содержания активной каспазы-3, а при введении пинеалона повышена ее активность в структурах мозга. В том или ином случае, повышение у животных способности к обучению происходит на фоне изменения функционального состояния каспазы-3 в коре больших полушарий. В условиях острой гипоксической гипоксии премедикация пептидными геропротекторами снижает влияние стрессорного фактора на протеолитическую активность и содержание активной каспазы-3, тем самым улучшая показатели латентного обучения старых и молодых животных.

Литература

1. Бархатов Д. Ю., Коновалов Р. Н., Федин П. А. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга // Рус. мед. журн. 2011. № 30. С. 1884–1890.
2. Гуляева Н. В. «Апоптотические» ферменты в пластичности нормального мозга: каспаза-3 и длительная потенциация // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 3. № 4. С. 437–447.
3. Козина Л. С. Влияние биологически активных тетрапептидов на свободнорадикальные процессы // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 143. № 6. С. 690–692.
4. Кудряшова И. В., Гуляева Н. В. Компоненты межнейронального сигналинга в переживающих срезах гиппокампа крыс: эффекты ингибиторов протеолитических ферментов // Нейрохимия. 2010. Т. 27. № 4. С. 301–308.
5. Лысенко А. В., Арутюнян А. В., Козина Л. С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: Изд-во ВМА, 2005.
6. Менджерский А. М., Ускова Н. И., Лысенко А. В. Протеолитические процессы в мозгу крыс при гипокинезии и адаптивном влиянии ДСИП // Биохимия. 1995. Вып. 60. № 4. С. 585–591.
7. Танащян М. М., Максимова М. М., Домашенко М. А. Опыт применения кавинтона в лечении пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Рус. мед. журн. 2011. № 30. С. 1854–1858.
8. Хавинсон В. Х., Шатаева Л. К. Модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5. № 1. С. 15–23.
9. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А. Пептид эпителион индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека // Бюл. экспер. биол. 2003. Т. 135. № 6. С. 692–695.
10. Яковлев А. А., Перегуд Д. И., Павлова Т. В. Эффекты острого введения пентилентетразола и пентилентетразолового киндинга: окислительный стресс и активность НО-синтазы в мозге // Нейрохимия. 2004. Т. 21. № 1. С. 58–67.

11. Algeciras-Schimmich A., Barnhart B. C., Peter M. E. Apoptosis – independent functions of killer caspases // *Curr. Opin. cell biol.* 2002. Vol. 14. № 16. P. 721–726.
12. Benson R. S., Dive C., Watson A. J. Cytoplasmic acidification is not an effector mechanism of VP16 or DEX-induced apoptosis in CEM T leukemia cells // *J. Cell Sci.* 1999. Vol. 112. P. 1755–1760.
13. Bishop N. A., Lu T., Yankner B. A. Neural mechanisms of aging and cognitive decline // *Nature.* 2010. Vol. 464. P. 529–535.
14. Bradford J. M. A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Analyt. Biochem.* 1976. Vol. 72. P. 248–254.
15. *Caspases: their role in cell death and cell survival* / Eds M. Los, H. Waczak. New York: Kluwer Acad./ Plen. Publish., 2002.
16. Gulyaeva N., Kudryashov I., Kudriashova I. Caspase activity is essential for long term potentiation // *J. Neurosci. Res.* 2003. Vol. 73. № 6. P. 853–864.
17. Kanamori A., Catrinescu M.-M., Kanamori N. *et al.* Super-oxide is an associated signal for apoptosis in axonal injury // *Brain.* 2010. Vol. 133. P. 2612–2625.
18. Los M., Stroh C., Janicke R. U. *et al.* Caspases: more than just killers? // *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22. P. 31–34.
19. Lu T., Pan Y., Kao S. Y. *et al.* Gene regulation and DNA damage in the aging human brain // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6994. P. 883–891.
20. Mattson M. P., Duan W. «Apoptotic» biochemical cascades in synaptic compartments: Roles in adaptive plasticity and neurodegenerative disorders // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 637–672.
21. Mendzheritskii A. M., Matsionis A., Lysenko A. The role of DSIP in calpain activity regulation under hypoxia // In: *Neurochemistry: Cellular, Molecular and Clinical Aspects.* Eds/ Telken and Korf-Plenum Press, 1997. P. 419–422.
22. Onufriev M. V., Yakovlev A. A., Lyzhin A. A. *et al.* A secreted caspase-3-substrate-cleaving activity at low pH belongs to cathepsin B: a study on primary brain cell cultures // *Biochemistry.* 2009. Vol. 74. № 3. P. 281–287.
23. Park D. C., Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding // *Ann. Rev. Psychol.* 2009. Vol. 60. P. 173–196.
24. Su X., Zhu C. L., Shi W. *et al.* Transient global cerebral ischemia induces up-regulation of MLTK α in hippocampal CA1 neurons // *J. molec. Histol.* 2012. Vol. 43. № 2. P. 187–193.
25. Takahashi A., Ohtani N., Yamakoshi K. *et al.* Mitogenic signalling and the p16INK4a-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence // *Nat. Cell Biol.* 2006. Vol. 8. P. 1291–1297.
26. Tomimatsu Y., Idemoto S., Mariguchia S. *et al.* Proteases involved in long-term potentiation // *Life Sci.* 2002. Vol. 72. P. 355–361.
27. Yakovlev A. A., Gorokhovatsky A. Y. *et al.* Brain cathepsin B cleaves a caspase substrate // *Biochemistry.* 2008. Vol. 73. № 3. P. 332–336.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 252–257

A. M. Mendzheritski¹, G. V. Karantysh¹, V. A. Abramchuk¹, G. A. Ryzhak²

EFFECT OF PEPTIDE GEROPROTECTORS ON THE NAVIGATION SYSTEM LEARNING AND CASPASE-3 IN BRAIN STRUCTURES IN RATS OF DIFFERENT AGE

¹ Pedagogical Institute of the South Federal University, 33 ul. B. Sadovaya, Rostov-na-Donu 344082;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;

e-mail: ibg@gerontology.ru

The study of the effects of peptide geroprotectors cortexin and pinealon on the system of caspase-3 in the brain structures and training of rats of different ages was held. Regional changes in activity and the content of caspase-3 in the cerebral cortex and brainstem of young and old rats under the influence of peptides were identified. It is suggested that the functional state of caspase-3 in the brain is one of the reasons that determines the animals' ability to learn. Pinealon has prevalent positive effect on learning of both young and old animals in the Morris labyrinth compared to cortexin.

Key words: peptide geroprotectors, rats of different ages, training, caspase-3

Е. Н. Воропаева¹, М. И. Воевода¹, Т. И. Поспелова², В. Н. Максимов¹

ИНТРОННЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ АНТИОНКОГЕНА *TP53* У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ИНДОЛЕНТНЫМИ ВАРИАНТАМИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

¹ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1;
e-mail: vena.81@mail.ru; ² Новосибирский государственный медицинский университет,
630091 Новосибирск, ул. Кр. Проспект, 52

Было исследовано распределение частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены G13494A в 6 интроне и дупликации *dup16bp* в 3 интроне гена *TP53* у 56 пациентов с индолентными вариантами неходжкинских лимфом и лиц контрольной группы. Установлено увеличение частоты G-аллеля и G/G генотипа 6 интрона гена *TP53* среди пожилых пациентов с лимфомами в сравнении с контрольной группой (91 и 84% против 79 ($p < 0,01$) и 63% ($p < 0,01$), соответственно). Выявлено, что у лиц с редким аллелем A (то есть имеющих A/G или A/A генотип) риск развития заболевания в 3,23 раза ($OR=3,23$; [95% ДИ 1,50; 6,92]; $p < 0,05$) был выше общепопуляционного. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов *dup16bp* 3 интрона гена *TP53* между исследуемой и контрольной группами выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что однонуклеотидная замена G13494A в 6 интроне гена *TP53* у пожилых лиц может иметь модулирующее влияние на риск развития индолентных лимфом.

Ключевые слова: индолентные лимфомы, ген *TP53*, интронные полиморфизмы, предрасположенность

Внедрение молекулярной медицины в практическое здравоохранение настоятельно требует овладения знаниями молекулярной биологии и генетики не только учеными всех разделов медицинской науки, но и врачами разных специальностей, организаторами здравоохранения. Ее главные отличительные особенности — профилактическая направленность и ориентация на конкретного человека.

Раздел молекулярной медицины, изучающий индивидуальные особенности генома, взаимодействие средовых и генетических факторов в возникновении мультифакториальных болезней, получил название предиктивной медицины. Последняя позволяет выявлять людей с повышенной чувстви-

тельностью к тому или иному заболеванию и разрабатывать эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения [2]. Молекулярную основу предиктивной медицины составляет тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, вовлеченных в генную сеть того или иного мультифакторного заболевания, в том числе онкологического.

В 1995 г. S. Peller и соавт. впервые описали однонуклеотидную замену (ОНП) G13494A в 6 интроне антионкогена *TP53*, модулирующую риск развития опухолей ЖКТ и молочной железы [16]. Дупликация *dup16bp* 3 интрона (нуклеотиды 11951–11966) *TP53* впервые была описана в 1993 г. V. Lazar и соавт. [12]. Известно, что описанные изменения в 3 и 6 интронах могут не только приводить к aberrантной экспрессии гена *TP53*, но и отражаться на протекании альтернативного сплайсинга молекулы РНК. Анализ результатов литературного поиска показал, что G13494A в 6 интроне и *dup16bp* в 3 интроне *TP53* могут быть ассоциированы с предрасположенностью к ряду солидных опухолей [6, 7, 9, 10, 13, 19].

В настоящее время расширяется круг исследований, направленных на поиск полиморфных вариантов генов, которые при определенных условиях экзо- и эндогенных влияний могут предрасполагать или препятствовать развитию гемобластозов, в том числе быть вовлеченными в лимфогенез [1, 8, 11, 18, 20].

Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) представляют гетерогенную группу опухолей T(NK)- и B-линий лимфоидного ростка кроветворения и являются одними из наиболее часто диагностируемых гематологических опухолей во всем мире. Анализ работы Городского гематологического центра Новосибирска свидетельствует,

что с 1997 по 2008 г. заболеваемость лимфомами в Новосибирске выросла более чем втрое, причем темпы прироста опережают заболеваемость лейкозами. Так, ежегодно среди больных, получавших специализированную помощь в условиях гематологического стационара, половина случаев приходится на больных с НХЗЛ.

Среди НХЗЛ выделяют индолентные варианты, встречающиеся, преимущественно, у лиц пожилого и старческого возраста и отличающиеся длительным бессимптомным течением до момента прогрессирования заболевания. Они характеризуются значительной разнородностью благодаря особенностям созревания клеток иммунной системы, что, в большинстве случаев, приводит к фактической неизлечимости патологического процесса, несмотря на разработанные в последние годы новые терапевтические агенты. Данные варианты имеют более благоприятный прогноз, в сравнении с агрессивными неходжкинскими лимфомами, однако общая пятилетняя выживаемость при наиболее частом варианте — лимфоцитарной лимфоме из мелких клеток — составляет всего 51%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, — 25% [4].

Анализ распределения мутаций по кодонам *TP53* во всех исследованных новообразованиях человека по базам данных Международного агентства по изучению рака — IARC (<http://www.iarc.fr>) показал, что если от 50 до 80% солидных опухолей человека содержат мутации в антионкогене *TP53*, то частота их выявления в дебюте НХЗЛ значительно снижена. Проведенные ранее исследования показали, что мутации данного гена являются поздним событием в эволюции лимфом и определяются лишь в 16% фолликулярных лимфом, в 13% первичных В-крупноклеточных лимфом средостения и выявляются исключительно в опухолевой ткани *MALT*-лимфом высокой степени градации [3]. Таким образом, именно врожденные полиморфизмы гена *TP53*, отражающиеся на функционировании соответствующего белка, могут обуславливать предрасположенность их носителей к развитию НХЗЛ.

Цель исследования — изучение распределения частот аллелей и генотипов *G13964C* 6 интрона и *dup16bp* 3 интрона гена *TP53* у пациентов с индолентными НХЗЛ и определение их ассоциации с риском развития заболевания.

Материалы и методы

Группу исследования составили 56 пациентов с индолентными вариантами НХЗЛ (лимфоцитарная лимфома из мелких клеток/хронический лимфолейкоз, пролимфоцитарная, центроцитарная, лимфоплазмочитарная, фолликулярная лимфома 1-го цитологического типа, маргинальноклеточная, *MALT*-лимфома), из них 35 мужчин и 21 женщина, средний возраст — $72 \pm 8,3$ года. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из мононуклеаров периферической крови больных до начала активной полихимиотерапии. Исследование *TP53* проводили методом ПЦР с фланкирующими праймерами. Амплифицировали фрагмент гена размером 180 п.н., потенциально имеющий дупликацию в 16 п.н.: *F*, 5/- GGC ACT GAC TTT CTG CTC TT-3/; *R*, 5/- TCA AAT CAT CCA TTG CTT GG-3/. Условия ПЦР были следующие: 94°C — 3 мин, затем 30 циклов: 94°C — 0,5 мин, 57°C — 1 мин и 72°C — 1 мин, заключительный цикл 72°C — 3 мин. Состав ампликона был разделен на 12% полиакриламидном геле. На электрофореграмме (рис. 1) представлены три генотипа: *w/w* (частый генотип), 180 п.н.; *w/m* (гетерозиготный генотип), 180 + 196 п.н.; *m/m* (редкий гомозиготный генотип), 196 п.н. (рис. 1). Контрольную группу составили 216 практически здоровых лиц — жителей Новосибирска.

Для выявления ОНП *G13494A* в 6 интроне гена *TP53* применяли ПЦР с ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов)-анализом.

На первом этапе амплифицировали фрагмент гена размером 404 п.н., потенциально имеющий замену нуклеотида. Использовали фланкирующие праймеры: *F*, 5/-GGC CAT CTA CAA CCA GTC A-3/; *R*, 5/-TTG CAC ATC TCA TGG GGT TA-3/. Условия ПЦР были следующие: 94°C — 3 мин, затем 30 циклов: 94°C — 0,5 мин, 57°C — 1 мин и 72°C — 1 мин, заключительный цикл 72°C — 3 мин. На втором этапе для рестрикции данного фрагмента использовали эндонуклеазу *Msp1*, разрезающую ампликон при наличии G-аллеля. Гидролиз проводили при 37°C в течение 3 ч. Замена G на A в позиции 13494 нарушает сайт рестрикции эндонуклеазы *Msp1* в пределах амплифицированного участка. Фрагменты рестрикции ампликона ферментом *Msp1* были разделены на

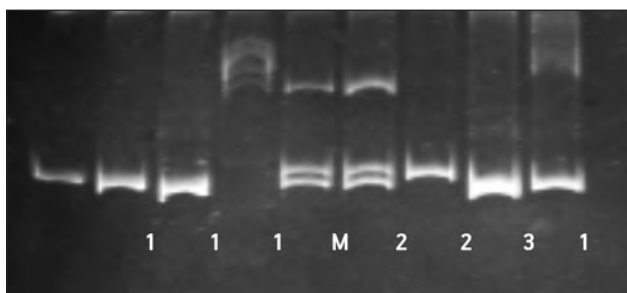


Рис. 1. Результаты ПЦР-анализа на выявление dup16bp 3 интрона гена TP53: 1 — 180 п.н. (w/w); 2 — 180+196 п.н. (w/m); 3 — 196 п.н. (m/m); М — ДНК маркер по 100 п.н.

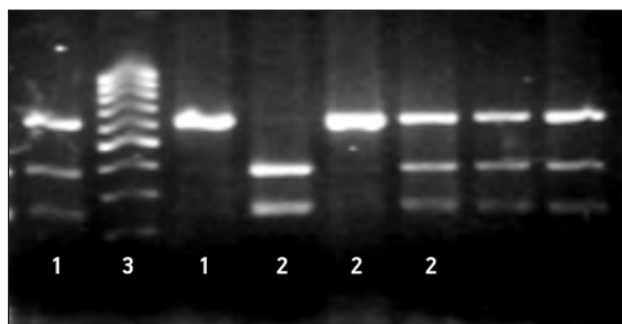


Рис. 2. Результаты ПЦР с ПДРФ-анализом на выявление G13494A 6 интрона гена TP53: 1 — 404 п.н. (A/A); 2 — 404+336+68 п.н. (G/A); 3 — 336+68 п.н. (G/G); М — ДНК маркер по 100 п.н.

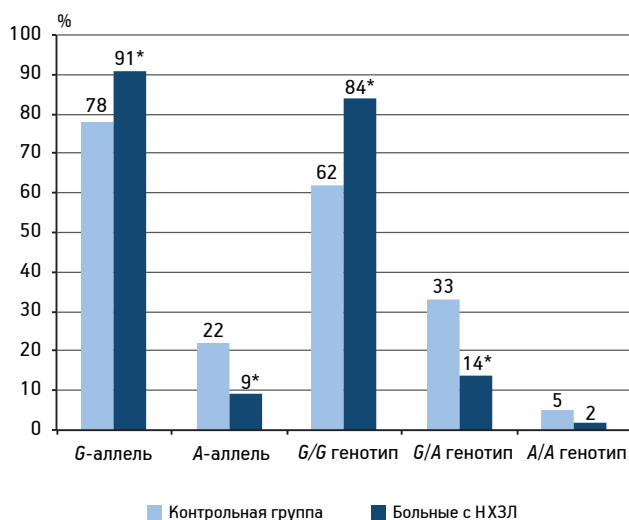


Рис. 3. Распределение частот аллелей и генотипов G13494A гена TP53 у больных с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) и в контрольной выборке.

* Статистическая значимость различий между группой больных и контрольной группой $p < 0,01$

6 % полиакриламидном геле. Можно различить три генотипа по трем разным картинам полос на электрофореграмме (рис. 2): G/G (частый генотип), 336+68 п.н. (полный гидролиз); G/A (гетерозиготный генотип), 404+336+68 п.н.; A/A (редкий генотип), 404 п.н. Контрольную группу составили 220 практически здоровых лиц — жителей Новосибирска, подобранные по полу и возрасту.

Для всех изученных полиморфных вариантов генов в выборках популяционного контроля и пациентов с НХЗЛ распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вейнберга, которое можно записать в виде формулы: $p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1$.

Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания было рассчитано отношение шансов OR (odd ratio) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Если все значения ДИ были больше единицы, риск развития заболевания считали статистически значимо выше в группе с изучаемым изменением генотипа в сравнении с популяцией. При сравнении частот аллелей и генотипов, а также для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот использовали стандартный критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Среди пожилых пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в сравнении с контрольной группой выявлено увеличение частоты G-аллеля и гомозиготного G/G генотипа (91 и 84 % против 78 ($p < 0,01$) и 62 % ($p < 0,01$), соответственно), а также достоверное снижение частоты редкого A-аллеля и гетерозиготного G/A генотипа (9 и 14 % против 22 ($p < 0,01$) и 33 % ($p < 0,01$), соответственно) 6 интрона гена TP53. Частота гомозиготного A/A генотипа составила 2 и 5 % ($p > 0,05$) в исследуемой и контрольной группах, соответственно (рис. 3).

При оценке ассоциации между изменениями в изучаемом полиморфном локусе 6 интрона гена TP53 и развитием индолентных НХЗЛ у пожилых было рассчитано соотношение шансов OR с 95 % ДИ и выявлено, что у лиц, несущих редкий A-аллель (то есть имеющих A/G или A/A генотип), риск развития заболевания в 3,23 раза ($OR = 3,23$; [95 % ДИ 1,50; 6,92]; $p < 0,05$) был выше общепопуляционного.

Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного

Частота *dup16bp* гена *TP53* в группе больных с индолентными НХЗЛ и контрольной выборке

Полиморфизм гена <i>p53</i>		Контрольная группа, <i>n</i> =216		Больные с лимфомами, <i>n</i> =56	
		абс. число	%	абс. число	%
<i>dup16bp in3</i>	<i>w</i>	363	81	102	91
	<i>m</i>	69	19	10	9
	<i>w/w</i>	155	75	47	84
	<i>w/m</i>	53	22	8	14
	<i>m/m</i>	8	3	1	2

локуса *dup16bp* 3 интрона гена *TP53* между исследуемой и контрольной группами выявлено не было ($p > 0,05$). Встречаемость частого *w*- и редкого *m*-аллелей у пациентов составила 85 и 15%, а в контрольной выборке — 91 и 9%, соответственно. Генотипы полиморфного локуса 3 интрона гена *TP53* в исследуемой группе распределялись следующим образом: *w/w* — 84%, *w/m* — 14% и *m/m* — 2%. В контрольной группе распределение частот генотипов было близким — 75; 23 и 2%, соответственно (таблица).

Поскольку каждый из полиморфизмов гена *TP53* имеет умеренный эффект на функции белка, S. Mitra и соавт. (2005) считают, что необходимо анализировать их сочетания [14]. При комплексном анализе генотипа пациентов с индолентными лимфомами по двум изучаемым полиморфным локусам *TP53* была обнаружена сильная положительная корреляционная связь между редкими аллелями 3 и 6 интрона ($r=0,89$, $p < 0,001$). Это согласуется с данными, опубликованными ранее, которые свидетельствуют об однонаправленности изменений в полиморфных локусах гена *TP53* при таких солидных опухолях, как рак шейки матки, колоректальный рак, рак легкого, полости рта, назофарингеальная карцинома [5, 14, 15, 17, 21].

В связи с тем, что частота мутантного статуса *TP53* (основного антионкогена человека) у больных с НХЗЛ значительно снижена в сравнении с больными с солидными опухолями, именно врожденные полиморфизмы данного антионкогена могут быть потенциальными молекулярными маркерами, связанными с предрасположенностью к развитию НХЗЛ.

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о потенциальном модулирующем влиянии на риск развития индолентных вариантов неходжкинских лимфом изменений в

полиморфном локусе G13494A в 6 интроне гена *TP53*.

Результаты свидетельствуют о необходимости анализа комплекса имеющихся у пациента изменений для выяснения их результирующего влияния на риск развития заболевания, а также дальнейших исследований для определения биологического механизма и клинического значения того или иного аллеля полиморфных локусов гена *TP53* при неходжкинских злокачественных лимфомах.

Литература

1. Березина О. В., Вайнер А. С., Воропаева Е. Н. и др. Влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла на риск развития агрессивных неходжкинских лимфом // Сибир. мед. обозрение. 2011. № 3. С. 22–26.
2. Коваленко С. П., Часовникова О. Б., Митрофанов Д. В. и др. Молекулярно-генетический анализ как инструмент современной онкологии // Бюл. СО РАМН. 2008. №4(132). С. 35–39.
3. Кондратовский П. М., Дубиков А. И., Дорошевская А. Ю. Нарушения в системе белка *p53* и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний // Онкогематология. 2011. № 3. С. 65–75.
4. Поддубная И. В. Лечение индолентных неходжкинских лимфом // Практич. онкология. 2003. Т. 5. № 3. С. 203–208.
5. Birgander R., Sjölander A., Zhou Z. et al. *p53* polymorphisms and haplotypes in nasopharyngeal cancer // Hum. Hered. 1996. Vol. 46. № 1. P. 49–54.
6. Costa S., Pinto D., Pereira D. et al. Importance of *TP53* codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. P. 32.
7. Faghani M., Ghasemi F. M., Nikhbakht M., Salehi M. *TP53* PIN3 polymorphism associated with breast cancer risk in Iranian women // Indian. J. Cancer. 2011. Vol. 48. № 3. P. 298–302.
8. Han X., Zheng T., Lan Q. et al. Genetic polymorphisms in nitric oxide synthase genes modify the relationship between vegetable and fruit intake and risk of non-Hodgkin lymphoma cancer epidemiol biomarkers // Prev. 2009. Vol. 18. P. 1429–1438.
9. Hu Z., Li X., Qu X. et al. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of *TP53* contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis // Carcinogenesis. 2010. Vol. 31. № 4. P. 643–647.
10. Jha P., Jha P., Pathak P., Chosdol K. et al. *TP53* polymorphisms in gliomas from Indian patients: Study of codon 72 genotype, rs1642785, rs1800370 and 16 base pair insertion in intron-3 // Exp. molec. Path. 2011. Vol. 90. № 2. P. 167–172.
11. Lan Q., Zheng T., Chanock S. et al. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma // Carcinogenesis. 2007. Vol. 28. № 4. P. 823–827.

12. Lazar V., Hazard F., Bertin F. et al. Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gene // *Oncogene*. 1993. Vol. 8. P. 1703–1705.
13. Malik M. A., Sharma K., Goel S. et al. Association of TP53 intron 3, 16 bp duplication polymorphism with esophageal and gastric cancer susceptibility in Kashmir Valley // *Oncol. Res*. 2011. Vol. 19. № 3–4. P. 165–169.
14. Mitra S., Misra C., Singh R. K. et al. Association of specific genotype and haplotype of p53 gene with cervical cancer in India // *J. clin. Path.* 2005. Vol. 58. № 1. P. 26–31.
15. Mitra S., Sikdar N., Misra C. et al. Risk assessment of p53 genotypes and haplotypes in tobacco-associated leukoplakia and oral cancer patients from eastern India // *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 117. № 5. P. 786–793.
16. Peller S., Kopilova Y., Slutzki S. et al. A novel polymorphism in intron 6 of the human p53 gene: a possible association with cancer predisposition and susceptibility // *DNA Cell Biol.* 1995. Vol. 14. № 12. P. 983–990.
17. Sjölander A., Birgander R., Athlin L. et al. p53 germ-line haplotypes associated with increased risk for colorectal cancer // *Carcinogenesis*. 1995. Vol. 16. P. 1461–1464.
18. Smedby K. E., Lindgren C. M., Hjalgrim H. et al. Variation in DNA repair genes ERCC2, XRCC1, and XRCC3 and risk of follicular lymphoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. Vol. 15. P. 258–265.
19. Surekha D., Sailaja K., Rao D. N. et al. Codon 72 and G13964C intron 6 polymorphisms of TP53 in relation to development and progression of breast cancer in India // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011. Vol. 12. № 8. P. 1893–1898.
20. Winner A. S., Beresina O. V., Voronina E. N. et al. Polymorphism in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkins lymphoma // *Leukemia res.* 2011. Vol. 35. P. 508–515.
21. Wu X., Zhao H., Amos C. I. et al. p53 genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity // *J. nat. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. № 9. P. 681–690.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 258–262

E. N. Voropaeva¹, M. I. Voevoda¹, T. I. Pospelova², V. N. Maksimov¹

INTRONIC POLYMORPHISMS OF ANTIONKOGENE TP53 IN PATIENTS WITH INDOLENT VARIANTS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

¹ Scientific Research Institute of Therapy, RAMS, 175/1 ul. B. Bogatkova, Novosibirsk 630089; e-mail: vena.81@mail.ru; ² State Medical University, 52 Kr. Prospect, Novosibirsk 630091

The frequency of distribution of alleles and genotypes of single nucleotide substitution G13494A in intron 6 and duplications *dup16bp* in intron 3 of the gene *TP53* in 56 patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and variants in the controls was studied. The increase of the frequency of G-allele and G/G genotype of intron 6 of the gene *TP53* in lymphoma patients compared with controls (91 and 84% vs. 79 ($p<0,01$) and 63% ($p<0,01$), respectively) was determined. It was found that individuals carrying the rare A-allele (i.e., having A/G or A/A genotype), had the risk of disease 3,23 times ($OR=3,23$; [95% CI 1,50; 6,92], $p<0,05$) higher than the general population. No significant differences in the distribution of alleles and genotypes of *dup16bp* intron 3 of the *TP53* gene between cases and controls were identified. The results indicate that the oligonucleotide G13494A substitution in intron 6 proapoptotic gene *TP53* in older individuals may have a modulating effect on the risk of indolent lymphoma.

Key words: indolent lymphomas, gene *TP53*, intronic polymorphisms, susceptibility

*А. В. Корневский¹, Ю. П. Милютин¹, А. В. Букалёв², Ю. П. Баранова²,
И. А. Виноградова², А. В. Арутюнян¹*

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛОНА НА ГИПОТАЛАМИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ САМОК КРЫС В МОДЕЛИ ЕЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И НА ЭСТРАЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ СТАРЕЮЩИХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ

¹ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu; ² Петрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, 33;
e-mail: irinav@petsu.ru

Изучены возможные нейропротекторные эффекты гормона пинеальной железы мелатонина и пептидного препарата эпیتالона на эстральные циклы и центральное звено регуляции репродуктивной функции самок крыс при воздействии неблагоприятных экологических факторов. Охарактеризованы эстральные циклы молодых, зрелых и стареющих крыс, подвергшихся световому загрязнению. У животных разных возрастных групп исследовали суточную динамику и среднесуточное содержание биогенных аминов в гипоталамических областях, ответственных за синтез и секрецию гонадолиберина. В модели преждевременного старения репродуктивной функции изучено влияние химического воздействия на норадренергическую систему медиальной преоптической области и дофаминергическую систему срединного возвышения с аркуатными ядрами гипоталамуса. Установлено, что введение гормона пинеальной железы мелатонина и пептидного препарата эпیتالона способно устранять ряд нарушений гипоталамического и овариального звеньев репродуктивной системы, наблюдаемых при воздействии на экспериментальных животных постоянного освещения и нейротоксического ксенобиотика 1,2-диметилгидразина. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли пинеальной железы в формировании циркадианного сигнала, необходимого для реализации преовуляторного пика секреции гонадолиберина, и о защитном действии мелатонина и эпیتالона, способном сгладить неблагоприятные экологические воздействия на репродуктивную функцию самки крысы с нормальными эстральными циклами.

Ключевые слова: старение, репродуктивная функция, гипоталамус, эстральные циклы, освещенность, суточные ритмы, биогенные амины, мелатонин, гонадолиберин

В настоящее время в литературе широко представлены исследования о регуляции циркадианных

и других биологических ритмов, которая является одной из наиболее важных функций организма, нарушающихся при различных хронических заболеваниях, а также под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, имеющих как химическую, так и физическую природу.

Процессу овуляции, с которого начинается отсчет каждого репродуктивного цикла, предшествует ряд гормональных изменений в организме, среди которых важнейшим является резкое повышение в крови уровня гонадотропных гормонов гипофиза, вызванное гиперсекрецией гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), или гонадолиберина. Для осуществления преовуляторного пика секреции ГнРГ необходимо взаимодействие двух сигналов — гормонального, заключающегося в повышении в крови уровня синтезируемых яичниками половых стероидов в период, предшествующий овуляции, и циркадианного, ежедневно поступающего из супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса к нейрональным гипоталамическим структурам, ответственным за синтез (медиальная преоптическая область — МПО) и секрецию (срединное возвышение с аркуатными ядрами — СВ-Арк) этого нейрогормона [23, 27, 28, 34]. Оба эти сигнала передаются ГнРГ-ергическим нейронам опосредованно, через нейромедиаторные системы. Было показано, что возрастные изменения преовуляторной секреции ГнРГ и гонадотропинов связаны со снижением активности нейромедиаторных систем, контролирующих эти процессы, в частности ослаблением сигнала, поступающего от СХЯ [24].

Несмотря на то, что роль циркадианного осциллятора СХЯ гипоталамуса в протекании эстрального цикла в настоящее время не вызывает сомнений, многие вопросы, связанные с молекулярной организацией этого процесса у животных с сезонным и несезонным размножением, а также у человека, остаются невыясненными.

Ранее нами были получены данные [10], свидетельствующие, что наблюдаемые у самок крыс в диэструсе некоторые суточные ритмы содержания катехоламинов в гипоталамических областях, участвующих в синтезе и секреции ГнРГ, в частности суточные изменения содержания норадреналина (НА) в МПО, не зависят от уровня освещенности, то есть являются циркадианными. В то же время, было показано существование в гипоталамусе суточных ритмов содержания отдельных биогенных аминов и их метаболитов, в частности содержания в СХЯ гипоталамуса метаболита серотонина 5-оксииндолилуксусной кислоты, в регуляции которых участвуют нейроны ретиногипоталамического тракта.

Ранее в наших работах было показано, что НА осуществляет регуляцию синтеза ГнРГ в МПО гипоталамуса со стороны циркадианного осциллятора. В СВ-Арк процесс секреции ГнРГ, вероятно, связан с суточной динамикой содержания дофамина (ДА). Сдвиги в содержании этих двух нейромедиаторов наблюдали во второй половине дня проэструса, то есть в тот непродолжительный интервал времени, когда наблюдается пик секреции ГнРГ, однако суточная динамика содержания вышеупомянутых нейромедиаторов не зависела от уровня половых стероидов в крови. Изменение активности этих нейромедиаторных систем может являться механизмом, благодаря которому формируется «интервал чувствительности» ГнРГ-ергических нейронов к стимулирующему сигналу, поступающему от СХЯ гипоталамуса. Содержание НА в СВ-Арк и ДА в МПО, по данным наших предыдущих исследований, имело иную зависимость и определялось стадией эстрального цикла экспериментальных животных [15].

Многочисленные исследования позволили установить, что контроль циркадианных и сезонных биоритмов является одним из наиболее важных физиологических эффектов мелатонина [2, 30]. Отмечена важная роль мелатонина в регуляции нормального функционирования гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы. У старых самок крыс введение мелатони-

на отодвигало сроки завершения половой цикличности, наблюдались повышение преовуляторного пика секреции лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов и синхронизация их секреции с циклом свет—темнота. Поскольку мелатонин не влияет на чувствительность гипофиза к действию ГнРГ, этот его эффект, вероятно, осуществляется через воздействие на СХЯ гипоталамуса и обусловлен точной синхронизацией преовуляторного пика секреции ГнРГ с 24-часовым дневным циклом [22, 33]. Таким образом, мелатонин может принимать непосредственное участие в формировании циркадианного сигнала, вызывающего запуск пика секреции ГнРГ на стадии проэструса. Однако остается все еще не изученным механизм воздействия пинеального гормона на нейромедиаторные системы гипоталамуса самок крыс и, посредством этого, на центральные механизмы регуляции репродуктивной функции.

Ранее было установлено, что введение гормона пинеальной железы мелатонина способно устранять ряд нарушений гипоталамического звена репродуктивной системы, наблюдаемых при воздействии нейротоксического ксенобиотика толуола [13, 25]. Однако экзогенно введенный мелатонин способен вызывать ряд негативных эффектов у экспериментальных животных, в частности при применении его на фоне нормального синтеза эндогенного мелатонина [8]. В связи с этим, в настоящем исследовании представлялось целесообразным использовать соединение, которое способно стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина, не оказывая при этом побочного действия. Многими авторами было отмечено, что тетрапептид эпиталон (*Ala—Glu—Asp—Gly*) оказывает антиоксидантное действие в экспериментах, проведенных на крысах и мышцах [4, 5], а также проявляет физиологические свойства, сходные со свойствами его естественного прототипа эпиталамина, который способен продлевать функциональную активность яичников у самок мышей и крыс, восстанавливать репродуктивную функцию у старых крыс и чувствительность их гипоталамических половых центров к эстрогенам [16]. Так, было обнаружено, что у старых макак эпиталон в 3 раза повышал вечерний уровень пинеального мелатонина [3, 12].

Таким образом, целью настоящей работы явилось выяснение вопроса о том, способны ли гормон пинеальной железы мелатонин и пептидный препарат эпиталон оказывать защитное действие на

репродуктивную функцию животных с нормальными эстральными циклами на фоне экологического загрязнения. Для этого представлялось целесообразным изучить в экспериментах на самках крыс влияние на центральное звено гипоталамической регуляции репродукции и, как следствие, на эстральные циклы двух разных по своей природе неблагоприятных факторов внешней среды — физического (световое загрязнение) и химического (1,2-диметилгидразин, являющийся нейротоксическим ксенобиотиком), каждый из которых может вызывать преждевременное старение репродуктивной функции.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 545 крысах-самках двух линий (293 животных линии *LIO* и 252 животных линии *Wistar*) разных возрастных групп (см. ниже).

Стадии эстрального цикла определяли по влагалищным мазкам. Правильность отбора подтверждали *post mortem*, измеряя массу яичников и оценивая состояние матки. Из мозга декапитированных животных под лупой выделяли гипоталамические структуры — МПО и СВ-Арк, которые затем замораживали в жидком азоте и хранили при -700°C до начала анализа. Количественный анализ НА и ДА в исследуемых областях гипоталамуса проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием [7].

Влияние мелатонина и эпیتالона на развитие возрастных изменений эстрального цикла самок крыс при разных режимах освещения

Исследования были проведены на 293 крысах-самках линии *LIO*, содержащихся в виварии на стандартном рационе. В эксперименте использовали животных в возрасте 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 мес. В опытах было изучено влияние разных световых режимов в сочетании с применением мелатонина и эпیتالона на следующие показатели: средняя продолжительность эстрального цикла, количество эстральных циклов разной продолжительности и их процентное соотношение, процентное соотношение фаз эстрального цикла, относительное число животных с иррегулярными циклами.

Исследования проводили до естественной гибели животных. Для измерения освещенности помещений, в которых содержали животных, использовали люксметр «Ф-107» (Россия).

В 25-дневном возрасте все крысы были рандомизированно разделены на две группы. Первая группа животных ($n=144$) находилась в условиях стандартного фиксированного режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота, *LD*). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток на 1 м^2 площади) освещали помещение вивария в течение 12 дневных часов (с 7.00 до 19.00 ч), на ночь свет отключали. Окна в помещении отсутствовали. Вторую группу животных ($n=149$) содержали при круглосуточном постоянном освещении (*LL*).

В возрасте 4 мес животных рандомизированно разделили на три равные подгруппы. Животные первой подгруппы получали на протяжении всей последующей жизни вместе с питьевой водой мелатонин (Sigma, США) в дозе 10 мг/л в течение 5 дней в неделю в ночное время суток (с 19.00 до 07.00 ч) [31].

Крысам второй подгруппы ежемесячно вводили эпیتالон [17] в количестве 0,1 мкг на крысу в 0,1 мл физиологического раствора курсами по 5 дней в неделю подкожно в утренние часы. Дозы и режим введения эпیتالона были разработаны и изучены в работах В. Х. Хавинсона и соавт. [16, 18, 19].

Животные третьей подгруппы являлись контрольными: одни получали инъекцию физиологического раствора в те же часы, когда производили инъекцию эпیتالона, другие — питьевую воду в ночное время. Поскольку изучаемые показатели у интактных животных, содержащихся в условиях вивария, и у контрольных крыс, которым вводили физиологический раствор, не имели статистически достоверных отличий, данные по ним объединены и представлены как данные одной контрольной группы.

Стадии эстрального цикла в этих исследованиях определяли, начиная с трехмесячного возраста, каждые 3 мес ежедневно в течение 2 нед.

Возрастные изменения суточной динамики и среднесуточного содержания биогенных аминов в структурах гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию гонадолиберина

Исследования были проведены на 72 крысах-самках линии *Wistar*, содержащихся в виварии на стандартном рационе, и включали четыре возрастные группы. Первую группу составили животные в возрасте 1,5 мес. Данный возраст характеризуется открытием влагалища и формированием эстральных циклов. Вторая группа животных состояла из половозрелых самок в возрасте 7–8 мес, у которых

был регулярный цикл. В третьей группе находились животные в возрасте 13–14 мес, при котором еще встречаются отдельные эстральные циклы, но уже наблюдается удлинение стадий диэструса и/или эструса. Четвертую группу составили самки в возрасте 24 мес и старше, в котором половая цикличность полностью прекращается и животные находятся в состоянии персистирующего диэструса.

Животные всех групп находились в условиях стандартного фиксированного режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота, LD). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток на 1 м² площади) освещали помещение вивария в течение 12 дневных часов (с 7.00 до 19.00), на ночь свет отключали.

Декапитацию животных производили в 5; 9.30 и 11 ч циркадианного времени (ЦВ; отсчитывается от начала светлого времени суток, искусственно создаваемых в виварии) на стадии проэструса (при условии наличия половой цикличности).

*Влияние мелатонина и эпیتالона
на моноаминергические системы гипоталамуса
в экспериментальной модели преждевременного
старения репродуктивной функции, вызванного
введением 1,2-диметилгидразина*

Исследования были проведены на 180 крысах-самках линии *Wistar* в возрасте 6–7 мес, содержащихся в виварии на стандартном рационе, и включали шесть групп по 30 животных в каждой. Животным первой группы, которые являлись контрольными, вводили физиологический раствор. Вторую группу составили животные, подвергшиеся однократному введению ксенобиотика 1,2-диметилгидразина гидрохлорида (Sigma, США). Третьей и четвертой группе животных вводили, соответственно, мелатонин (Sigma, США) и эпیتالон в течение 4 дней. Пятую и шестую группу составили животные, которые получали однократную инъекцию ксенобиотика на фоне четырехдневного введения мелатонина и эпیتالона. 1,2-диметилгидразина гидрохлорид (ДМГ), растворенный *ex tempore* в 0,9 % растворе натрия хлорида, вводили подкожно утром (в 3 ч ЦВ) накануне дня проэструса в дозе 21 мг/кг массы (в расчете на основание). Мелатонин вводили вечером (в 10 ч ЦВ) в дозе 1 мг/кг массы. Эпیتالон вводили в дневное время (в 6 ч ЦВ) в дозе 2 мкг/кг массы. Все препараты вводили внутривентриально в объеме 0,25 мл.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием однофакторного дисперсионного

анализа и *t*-критерия Стьюдента. В отдельных случаях использовали критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

*Влияние мелатонина и эпیتالона
на развитие возрастных изменений эстрального цикла
самок крыс при разных режимах освещения*

В группе крыс, находившихся в условиях стандартного фиксированного режима освещения LD и получавших мелатонин, существенных возрастных изменений в соотношении фаз эстрального цикла зафиксировано не было, соотношение эструсы/диэструсы (Э/Д) находилось в пределах 1/1,04–1/1,08 (табл. 1). Длинные эстральные циклы появлялись только в возрасте 11 мес. Короткие циклы сохранялись до 14 мес включительно. Возрастные изменения эстрального цикла у крыс, получавших мелатонин, появлялись, начиная с 17-месячного возраста. Не наблюдали достоверных изменений в продолжительности эстральных циклов на протяжении первых 14 мес жизни. Только с 17-месячного возраста отмечено достоверное увеличение продолжительности эстрального цикла по сравнению с контрольной группой, где достоверное изменение данного параметра установлено на 3 мес раньше.

У самок, получавших эпیتالон, соотношение фаз эстрального цикла изменялось в течение жизни от 1/1,17 до 1/0,80. Достоверное увеличение продолжительности цикла наблюдали, также как и в случае с мелатонином, в возрасте 17 мес, что на 3 мес позже, чем в контрольной группе. Короткие эстральные циклы исчезали у самок только в 20-месячном возрасте, а длинные эстральные циклы появлялись в возрасте 14 мес.

У всех экспериментальных животных до 11-месячного возраста сохранялись регулярные циклы (рис. 1), а в 11 мес иррегулярные циклы появлялись во всех экспериментальных группах, причем достоверных различий между группами не наблюдали: они составляли 19 % в контрольной группе, 21 % — в группе животных, получавших мелатонин, и 17 % — в группе животных, получавших эпیتالон. В дальнейшем, в 20-месячном возрасте, у крыс, получавших препараты, иррегулярные циклы встречались реже, чем в контрольной группе, однако достоверные отличия отсутствовали.

У животных контрольной группы при режиме постоянного освещения LL соотношение Э/Д менялось с возрастом от 1/1,6 до 1/0,7 в сторону преобладания эструса (табл. 2). В группе живот-

Возрастная динамика показателей эстральной функции у крыс, получавших мелатонин и эпیتالон, при стандартном режиме освещения (LD)

Возраст, мес	Средняя продолжительность цикла, дни	Количество эстральных циклов разной продолжительности, %			Соотношение фаз эстрального цикла, %	
		короткие	средние	длинные	эструсы	диэструсы
<i>Контрольная группа</i>						
3	5,6±0,2	28	72	0	38	62
5	5,2±0,3	47 ^{2)*}	53 ^{2)*}	0 ^{2)*}	31	69
8	6,1±0,5	34 ^{2)*}	53 ^{2)*}	13 ^{2)*}	42	58
11	6,6±1,3	28 ^{2)*}	67 ^{2)*}	13 ^{2)*}	49	51
14	7,9±0,9 ^{1)*}	0 ^{2)*}	67 ^{2)*}	33 ^{2)*}	40	60
17	8,9±1,0 ^{1)*}	0	57 ^{2)*}	43 ^{2)*}	46	54
20	8,2±0,8 ^{1)*}	0	40 ^{2)*}	60 ^{2)*}	40	60
23	9,7±0,9 ^{1)*}	0	25 ^{2)*}	75 ^{2)*}	46	54
<i>Мелатонин</i>						
3	5,6±0,2	28	72	0	38	62
5	5,4±0,4	45 ^{2)*}	55 ^{2)*}	0	49 ^{5)*}	51 ^{5)*}
8	5,6±0,3	40 ^{4)*}	60 ^{4)*}	0 ^{4)*}	47	53
11	5,6±1,4	31	64	5	45	55
14	6,1±0,9	30 ^{2)*, 4)*}	55 ^{2)*, 4)*}	15 ^{2)*, 4)*}	46	54
17	8,7±1,1 ^{1)*}	0 ^{2)*}	77 ^{2)*, 4)*}	23 ^{2)*, 4)*}	50	50
20	8,7±1,1 ^{1)*}	0 ^{2)*}	55 ^{2)*, 5)*}	45 ^{2)*, 5)*}	48	52
23	9,7±0,6 ^{1)*}	0 ^{2)*}	34 ^{2)*}	66 ^{2)*}	48	52
<i>Эпیتالон</i>						
3	5,6±0,2	28	72	0	38	62
5	5,0±0,4	48 ^{2)*}	52 ^{2)*}	0	46 ^{5)*}	54 ^{5)*}
8	5,6±0,5	42 ^{4)*}	58 ^{4)*}	0 ^{4)*}	48	52
11	6,1±0,9	38 ^{4)*}	62 ^{4)*}	0 ^{4)*}	50	50
14	6,7±0,9	35 ^{2)*, 4)*}	37 ^{2)*, 4)*}	8 ^{2)*, 4)*}	52	48
17	8,6±0,9 ^{1)*}	32 ^{2)*, 4)*}	49 ^{2)*, 4)*}	19 ^{2)*, 4)*}	52	48
20	9,5±1,1 ^{1)*}	0 ^{2)*}	74 ^{2)*, 4)*}	26 ^{2)*, 4)*}	54 ^{3)*}	46 ^{3)*}
23	10,2±1,4 ^{1)*}	0 ^{2)*}	56 ^{2)*, 4)*}	44 ^{2)*, 4)*}	55 ^{3)*}	45 ^{3)*}

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия в группе с соответствующим параметром в трехмесячном возрасте достоверны (^{1)*} $p < 0,05$; t -критерий); различия в группе с соответствующим параметром в трехмесячном возрасте достоверны (^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,05$; метод χ^2); различия с соответствующим параметром в том же самом возрасте в контрольной группе достоверны (^{4)*} $p < 0,01$; ^{5)*} $p < 0,05$; метод χ^2)

ных, получавших мелатонин, соотношение Э/Д менялось с возрастом от 1/1,6 до 1/1,3. Таким образом, изменения соотношения фаз цикла у разновозрастных крыс становились менее выраженными под воздействием мелатонина. Применение мелатонина у животных при режиме LL улучшало все исследуемые показатели эстрального цикла, замедляя, тем самым, развитие возрастных изменений. Достоверное увеличение продолжительности эстрального цикла у животных, получавших мелатонин, наблюдали лишь в 20-месячном возрасте. Длинные эстральные циклы появлялись в возрасте 8 мес, а короткие исчезали, когда животные достигали возраста 14 мес.

У крыс, получавших эпیتالон при постоянном фиксированном режиме освещения LD, соотношение фаз эстрального цикла подвергалось наименьшему колебанию — от 1/1,6 у молодых животных до 1/1,4 у старых. Короткие циклы сохранялись до 14-месячного возраста, в этом же

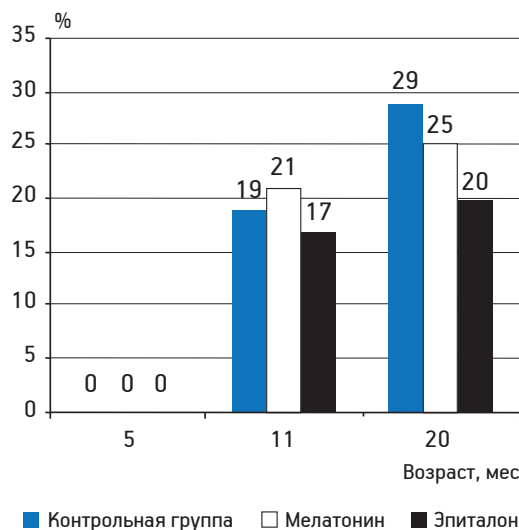


Рис. 1. Количество иррегулярных циклов у самок крыс, получавших мелатонин и эпیتالон, при стандартном режиме освещения (LD)

Возрастная динамика показателей эстральной функции у крыс, получавших мелатонин и эпиталон, при постоянном режиме освещения (LL)

Возраст, мес	Средняя продолжительность цикла, дни	Количество эстральных циклов разной продолжительности, %			Соотношение фаз эстрального цикла, %	
		короткие	средние	длинные	эструсы	диэструсы
<i>Контрольная группа</i>						
3	5,5±0,4	48	48	4	38	62
5	8,0±0,9 ^{1)*}	30 ^{2)*}	55 ^{2)*}	20 ^{2)*}	31	69
8	8,9±0,7 ^{1)*}	0 ^{2)*}	61 ^{2)*}	39 ^{2)*}	58	42
11	8,3±0,9 ^{1)*}	0 ^{2)*}	50 ^{2)*}	50 ^{2)*}	51	49
14	9,5±0,7 ^{1)*}	0 ^{2)*}	29 ^{2)*}	71 ^{2)*}	52	48
17	9,8±0,8 ^{1)*}	0 ^{2)*}	25 ^{2)*}	75 ^{2)*}	49	51
20	9,0±0,5 ^{1)*}	0 ^{2)*}	16 ^{2)*}	84 ^{2)*}	58 ^{2)*}	42 ^{2)*}
23	11,5±0,3 ^{1)*}	0 ^{2)*}	0 ^{2)*}	100 ^{2)*}	57 ^{3)*}	43 ^{3)*}
<i>Мелатонин</i>						
3	5,5±0,4	48	48	4	38	62
5	6,7±0,9	50 ^{4)*}	50 ^{4)*}	0 ^{4)*}	41	59
8	7,3±0,8	44 ^{4)*}	54 ^{4)*}	2 ^{4)*}	43 ^{5)*}	57 ^{5)*}
11	7,4±0,8	36 ^{4)*}	55 ^{4)*}	9 ^{4)*}	44	56
14	7,6±0,9	0 ^{2)*}	48 ^{2)*, 4)*}	52 ^{2)*, 4)*}	44	56
17	7,6±0,5	0 ^{2)*}	44 ^{2)*, 4)*}	56 ^{2)*, 4)*}	46	54
20	8,3±1,4 ^{1)*}	0 ^{2)*}	32 ^{2)*, 5)*}	68 ^{2)*, 5)*}	43 ^{5)*}	57 ^{5)*}
23	11,0±0,8 ^{1)*}	0 ^{2)*}	14 ^{2)*, 4)*}	86 ^{2)*, 4)*}	43	57
<i>Эпиталон</i>						
3	5,5±0,4	48	48	4	38	62
5	6,5±0,6	61 ^{4)*}	49 ^{4)*}	0 ^{4)*}	50 ^{4)*}	50 ^{4)*}
8	6,9±1,0	57 ^{4)*}	43 ^{4)*}	0 ^{4)*}	49	51
11	7,3±1,1	40 ^{4)*}	60 ^{4)*}	0 ^{4)*}	50	50
14	7,7±0,6	0	83 ^{4)*}	17 ^{4)*}	47	53
17	8,0±0,5 ^{1)*}	0	64 ^{4)*}	36 ^{4)*}	42	58
20	9,2±1,1 ^{1)*}	0	42 ^{4)*}	58 ^{4)*}	46	54
23	12,0±0,6 ^{1)*}	0	26 ^{4)*}	74 ^{4)*}	42 ^{5)*}	58 ^{5)*}

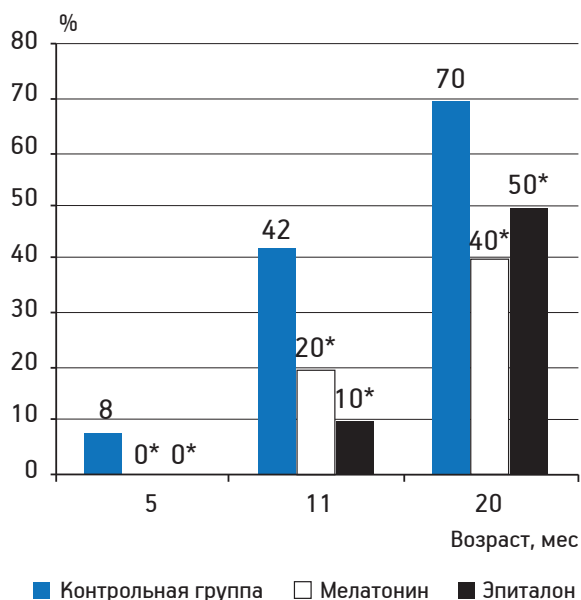


Рис. 2. Количество иррегулярных циклов у самок крыс, получавших мелатонин и эпиталон, при постоянном режиме освещения (LL)

* Различие с соответствующим параметром в этом же возрасте в контрольной группе достоверно ($p < 0,01$; метод χ^2)

возрасте появлялись длинные эстральные циклы. Продолжительность эстрального цикла досто-

верно увеличивалась только к 20-месячному возрасту. В отличие от контрольной группы, у крыс, получавших препараты, эстральные циклы средней продолжительности сохранялись даже в 23-месячном возрасте, тогда как в контрольной группе к двухлетнему возрасту у всех самок наблюдались только длинные эстральные циклы.

Иррегулярные циклы в контрольной группе животных появлялись уже в возрасте 5 мес, тогда как в экспериментальных группах они появлялись намного позднее — в 11 мес (рис. 2). В этом возрасте иррегулярные циклы встречались с частотой всего 20 и 10% в экспериментальных группах против 42% в контрольной. В 20-месячном возрасте различия между группами становились все более значимыми, и значения в группах животных, получавших препараты, достоверно отличались от таковых в контрольной группе (метод χ^2).

Возрастные изменения суточной динамики и среднесуточного содержания биогенных аминов в структурах гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию гонадолиберина

В результате проведенного исследования на 1,5- и 24-месячных крысах было установлено, что

с возрастом (к 24 мес), когда половая цикличность полностью прекращается и животные находятся в состоянии персистирующего диэструса, содержание НА в МПО гипоталамуса снижается. Среднесуточное содержание этого нейромедиатора составило $22,8 \pm 0,5$ нг/мг белка у 1,5-месячных животных и $20,3 \pm 0,3$ нг/мг белка — у 24-месячных ($p < 0,01$).

В последующих экспериментах было установлено, что у 13–14-месячных животных, у которых еще встречались отдельные эстральные циклы, но при этом уже наблюдалось удлинение стадий диэструса и (или) эструса, происходит нарушение нормальной суточной динамики содержания НА в МПО гипоталамуса, характерной для 7–8-месячных самок с нормальным циклом и повышением содержания нейромедиатора к 9.30 ч ЦВ и достоверным снижением этого показателя к 11 ч ЦВ (рис. 3). Так, содержание этого биогенного амина в МПО у 13–14-месячных животных в трех исследованных временных точках составило: $23,3 \pm 0,8$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ; $21,6 \pm 1,8$ нг/мг белка в 9.30 ч ЦВ и $21,3 \pm 1,6$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ. Однако, несмотря на исчезновение суточного ритма содержания нейромедиатора в этой гипоталамической структуре, его среднесуточное содержание достоверно не отличалось от такового у молодых животных: $21,8 \pm 0,8$ нг/мг белка — у 7–8-месячных и $22,0 \pm 0,8$ нг/мг белка — у 13–14-месячных животных.

Анализ содержания ДА в СВ-Арк гипоталамуса показал, что суточный ритм содержания этого биогенного амина с повышением его уровня в вечернее время, характерный для 7–8-месячных животных, у 13–14-месячных самок отсутствует (рис. 4). Содержание нейромедиатора в этой структуре гипоталамуса в 5; 9.30 и 11 ч ЦВ составило $4,4 \pm 0,4$; $4,4 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,4$ нг/мг белка, соответственно. Кроме того, согласно полученным нами данным, в этом возрасте происходит также снижение среднесуточного содержания этого нейромедиатора. Так, уровень ДА у 7–8-месячных животных составил $7,3 \pm 0,6$ нг/мг белка, а у 13–14-месячных — $4,3 \pm 0,3$ нг/мг белка.

Таким образом, естественное старение организма животного сопровождается нарушением характерной суточной динамики содержания НА и ДА, а также снижением их среднесуточного содержания в областях гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ.

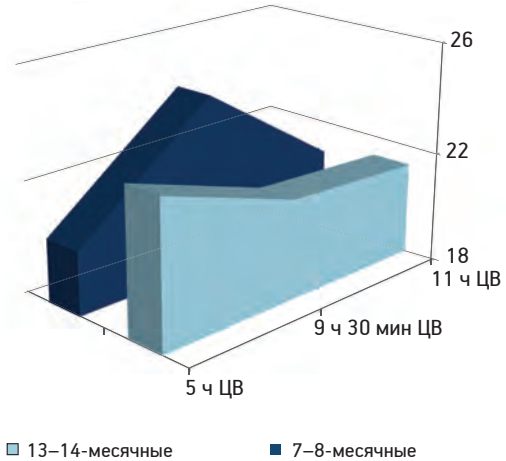


Рис. 3. Суточная динамика содержания НА в МПО гипоталамуса самок крыс разных возрастных групп

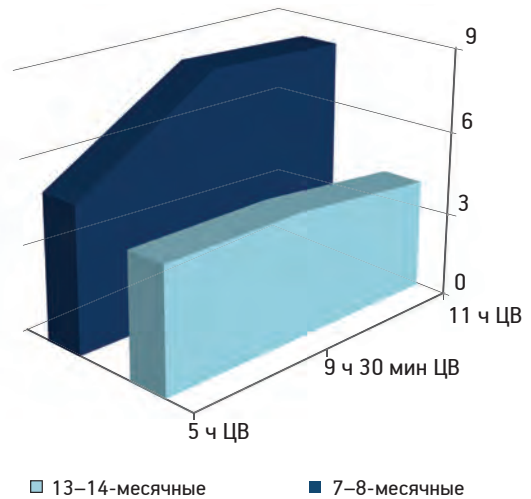


Рис. 4. Суточная динамика содержания ДА в СВ-Арк гипоталамуса самок крыс разных возрастных групп

Влияние мелатонина и эпиталона на моноаминергические системы гипоталамуса в экспериментальной модели преждевременного старения репродуктивной функции, вызванного введением 1,2-диметилгидразина

В исследованных областях гипоталамуса 6–7-месячных самок крыс в норме было подтверждено наличие суточных ритмов содержания НА и ДА. Так, в МПО (рис. 5) уровень НА претерпевал суточные изменения с отмеченным нами ранее [15] повышением содержания этого нейромедиатора в дневное время ($24,3 \pm 1,5$ нг/мг белка) по сравнению с его утренним значением ($20,4 \pm 1,4$ нг/мг белка) и последующим достоверным ($p < 0,05$) снижением этого показателя в вечернее время ($20,9 \pm 0,9$ нг/мг белка). В СВ-Арк наблюдали достоверную суточную динамику содержания ДА (рис. 6). Уровень нейромедиатора

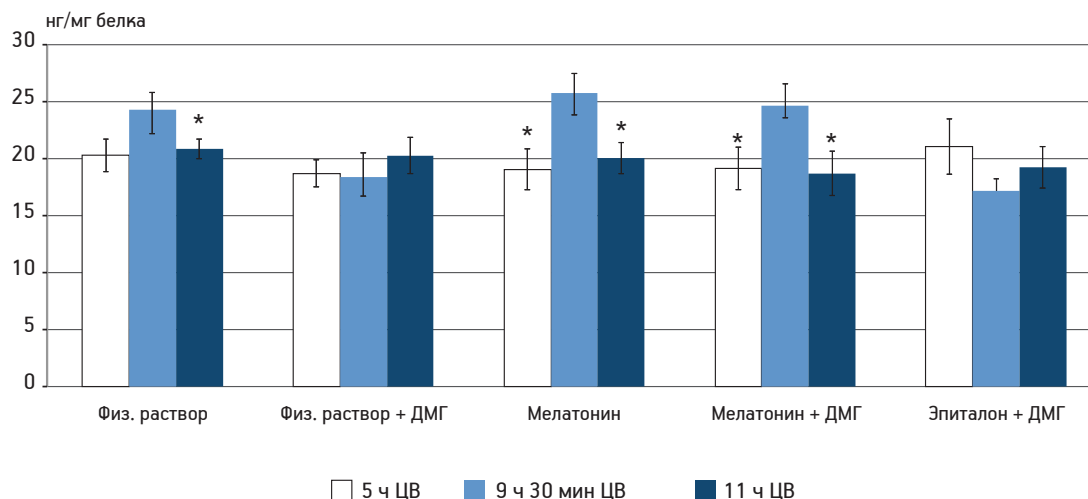


Рис. 5. Содержание НА в МПО гипоталамуса самок крыс после однократного введения 1,2-диметилгидразина (ДМГ) на фоне введения физиологического раствора, мелатонина и эпиталона.

* Различие между показателями в 5 или 11 ч и 9.30 ч ЦВ в соответствующих группах достоверно ($p < 0,05$; *t*-критерий)

составил $5,2 \pm 0,4$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ, $8,4 \pm 0,8$ нг/мг белка в 9.30 ч ЦВ ($p < 0,01$) и $8,2 \pm 1,1$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ ($p < 0,05$), то есть минимальное значение уровня нейромедиатора отмечалось в утреннее время, что также согласуется с данными, полученными нами ранее [15].

При введении ДМГ нормальная суточная динамика содержания НА в МПО гипоталамуса (см. рис. 5) нарушалась, при этом уровень нейромедиатора сохранялся практически одинаковым во всех трех исследованных временных точках. Так, в 5; 9.30 и 11 ч ЦВ содержание этого биогенного амина составило $18,7 \pm 1,2$; $18,4 \pm 2,1$ и $20,3 \pm 1,6$ нг/мг белка, соответственно. Необходимо отметить, что в утреннее и вечернее время содержание НА при введении ксенобиотика достоверно не отличалось от уровня нейромедиатора в контрольной группе, тогда как в 9.30 ч ЦВ отмечали достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания этого биогенного амина в опытной группе по сравнению с контрольной.

В СВ-Арк гипоталамуса под воздействием ДМГ отмечали сходный эффект нарушения суточных ритмов содержания другого нейромедиатора — ДА (см. рис. 6). Так, уровень этого биогенного амина в 5 ч ЦВ составил $13,8 \pm 1,1$ нг/мг белка, что существенно не отличалось от данных, полученных в 9.30 и 11 ч ЦВ, где уровень нейромедиатора был равен $13,2 \pm 1,5$ и $14,0 \pm 1,6$ нг/мг белка, соответственно.

При введении животным мелатонина были обнаружены суточные ритмы содержания НА в МПО и ДА в СВ-Арк гипоталамуса, сходные с таковыми в контрольной группе (см. рис. 5, 6).

Так, были отмечены резкий подъем уровня НА в интервале времени с 5 ч ЦВ — $19,1 \pm 1,8$ нг/мг белка до 9.30 ч ЦВ — $25,8 \pm 1,7$ нг/мг белка ($p < 0,05$) и характерный для контрольных животных выраженный спад содержания этого нейромедиатора к 11 ч ЦВ — $20,0 \pm 1,4$ нг/мг белка ($p < 0,05$). Так же как и в контрольной группе животных, было отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания ДА в интервале времени с 5 ч ЦВ — $7,7 \pm 0,5$ нг/мг белка до 9.30 ч ЦВ — $12,3 \pm 0,8$ нг/мг белка с сохранением ($p < 0,01$) этого уровня до 11 ч ЦВ — $11,5 \pm 1,0$ нг/мг белка.

При сочетанном введении ДМГ и мелатонина нами была выявлена суточная динамика содержания НА в МПО гипоталамуса, практически не отличающаяся от суточного ритма содержания нейромедиатора в группе животных, получавших только инъекции мелатонина. Так, уровень этого биогенного амина составил $19,1 \pm 1,9$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ, $24,6 \pm 2,0$ нг/мг белка в 9.30 ч ЦВ и $19,0 \pm 2,1$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ. При анализе динамики содержания ДА в СВ-Арк гипоталамуса в тех же условиях также был отмечен суточный ритм, сходный с таковым в контрольной группе животных и в группе животных, получавших только инъекции мелатонина. Уровень нейромедиатора в 5; 9.30 и 11 ч ЦВ составил, соответственно, $6,5 \pm 0,4$; $9,5 \pm 0,4$ и $10,0 \pm 0,2$ нг/мг белка (см. рис. 5, 6).

Изучение эффекта эпиталона на суточную динамику содержания НА в МПО гипоталамуса, нарушенную под воздействием ДМГ, не дало сколько-нибудь значимых результатов. Так, при введении ксенобиотика на фоне инъекций этого препарата восстановления суточной динамики со-

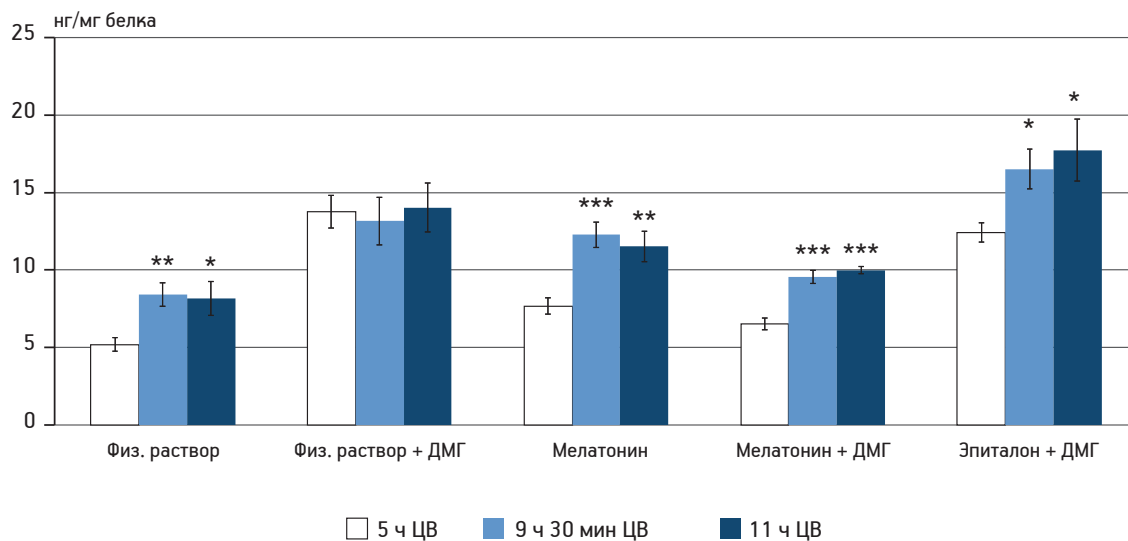


Рис. 6. Содержание ДА в СВ-Арк гипоталамуса самок крыс после однократного введения ДМГ на фоне введения физиологического раствора, мелатонина и эпиталона.

Различия между показателями в 5 и 9.30 ч или 11 ч ЦВ в соответствующих группах достоверны (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; t-критерий)

держания нейромедиатора не происходило и его уровень составил $21,1 \pm 2,4$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ, $17,2 \pm 1,1$ нг/мг белка в 9.30 ч ЦВ и $19,2 \pm 1,8$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ (см. рис. 5). Однако на уровне СВ-Арк гипоталамуса было показано наличие у эпиталона прогонадотропного эффекта, который выражался в восстановлении характера суточного ритма содержания другого нейромедиатора — ДА, нарушенного под воздействием ксенобиотика, при этом эпиталон сохранял низкий уровень этого нейромедиатора в 5 ч ЦВ — $12,4 \pm 0,6$ нг/мг белка с характерным ($p < 0,05$) повышением его содержания к 9.30 ч ЦВ — $16,5 \pm 1,3$ нг/мг белка и к 11 ч ЦВ — $17,5 \pm 2,0$ нг/мг белка (см. рис. 6).

Необходимо также отметить и тот факт, что инъекции мелатонина вызывали достоверное ($p < 0,001$) повышение среднесуточного содержания ДА в СВ-Арк гипоталамуса, не влияя при этом на среднесуточный уровень НА в МПО (табл. 3). Кроме того, мелатонин и эпиталон при их сочетанном применении с ДМГ вызывали разное по степени повышение среднесуточного содержания ДА в СВ-Арк, не оказывая при этом существенного влияния (мелатонин) или лишь незначительно понижая (эпиталон) уровень содержания НА в МПО (см. табл. 3). Инъекции же самого ДМГ вызывали достоверное снижение уровня НА в МПО и выраженное повышение содержания ДА в СВ-Арк (см. табл. 3).

Таким образом, в результате проведенных нами исследований было выявлено восстановление с по-

мощью мелатонина и эпиталона нарушенной под воздействием ксенобиотика ДМГ характерной суточной динамики содержания исследованных нейромедиаторов в гипоталамических областях, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ.

В проведенном исследовании было впервые уделено особое внимание изучению влияния постоянного освещения на такие показатели репродуктивной функции молодых, зрелых и стареющих животных, как средняя продолжительность эстрального цикла, количество эстральных циклов разной продолжительности и их процентное соотношение, процентное соотношение фаз эстрального цикла, относительное число животных с нерегулярными циклами, а также была подтверждена возможность использования нейротоксического ксенобиотика для моделирования преждевременного старения репродуктивной системы молодых животных.

Согласно полученным нами данным, постоянное освещение способствует ускоренному старению репродуктивной системы, о чем свидетельствует то, что нарушения эстрального цикла у крыс в условиях постоянного освещения наступают в более раннем возрасте, по сравнению с животными, находившимися в условиях стандартного фиксированного освещения. Наряду с этим, следует отметить, что изменения регуляции эстрального цикла при воздействии ДМГ в экспериментальной модели преждевременного старения сопровождаются существенными возрастными сдвигами в

Среднесуточное содержание НА в МПО и ДА в СВ-Арк гипоталамуса самок крыс после однократного введения ДМГ на фоне введения физиологического раствора, мелатонина и эпیتالона ($M \pm m$, нг/мг белка)

Показатель	Физиологический раствор		Мелатонин		Эпیتالон	
	без ДМГ	с ДМГ	без ДМГ	с ДМГ	без ДМГ	с ДМГ
НА (МПО)	21,8±0,8	19,1±0,9*	21,6±1,2	21,5±1,2	17,7±0,9**	19,1±1,1*
ДА (СВ-Арк)	7,3±0,6	13,7±0,8**	10,8±0,6**	8,6±0,4*	9,2±0,5*	15,8±0,9**

Примечание. Различия между показателями в опытных и контрольной группах достоверны (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; t -критерий)

суточной динамике и среднесуточном содержании исследуемых биогенных аминов в гипоталамических областях, преимущественно осуществляющих синтез (МПО) и секрецию (СВ-Арк) ГнРГ и обуславливающих формирование его преовуляторного пика на стадии проэструса. Это дает основание полагать, что нарушения нейромедиаторной регуляции эстральных циклов, в частности ее катехоламинергического звена, могут служить одним из важных факторов преждевременного старения репродуктивной системы.

На основании полученных нами данных, а также анализируя результаты исследований других авторов [26, 35, 36], можно предположить, что с возрастом у самок крыс начальные этапы угасания репродуктивной функции сопровождаются постепенным исчезновением характерной суточной динамики содержания НА в МПО гипоталамуса на стадии проэструса при сохранении, в то же время, нормального среднесуточного содержания нейромедиатора в этой структуре, что, вероятно, связано с нарушениями работы циркадианных центров в СХЯ гипоталамуса. В нашем исследовании одним из объектов изучения стали 13–14-месячные крысы, у которых еще встречались отдельные эстральные циклы, но уже наблюдалось удлинение стадий диэструса и (или) эструса. Лишь в более позднем возрасте у крыс происходит возрастное изменение порога чувствительности гипоталамуса к половым стероидам, ведущее затем к еще более выраженным изменениям в норадренергической системе, участвующей в регуляции процесса запуска гиперсекреции ГнРГ, а именно — к значительному снижению среднесуточного содержания НА в МПО гипоталамуса, прекращению нормальной реализации репродуктивной функции и, как следствие, ановуляции и персистирующему диэструсу.

Тот факт, что уровень ДА в СВ-Арк гипоталамуса самок крыс контролируется механизмами, отличными от процессов, участвующих в регуляции содержания НА в МПО, позволяет выдвигать предположение, что возрастные нарушения

суточной динамики содержания ДА в этой структуре являются следствием ослабления передачи информации об уровне освещенности от сетчатки глаза. И этот процесс, возможно, предшествует снижению функциональной активности СХЯ гипоталамуса, так как к 13–14 мес у самок крыс среднесуточное содержание ДА в СВ-Арк уже в значительной степени снижено по сравнению с 7–8-месячными животными. Исходя из того, что снижение среднесуточного содержания исследуемых биогенных аминов в СВ-Арк гипоталамуса происходит еще при сохранении нормального среднесуточного уровня нейромедиаторов в МПО, можно предположить, что с возрастом нарушения процессов, связанных с секрецией ГнРГ, предшествуют инициации процессов, работающих на ослабление его синтеза. Предположение о том, что на начальных этапах старения происходит снижение секреции ГнРГ, а по мере дальнейших возрастных изменений уменьшается и его синтез, высказывается также и другими исследователями [11, 14].

Рассматривая зависимость суточной динамики и среднесуточного содержания биогенных аминов, участвующих в процессах синтеза и секреции ГнРГ, от разных факторов, таких как фон половых стероидов в крови, работа циркадианного осциллятора и уровень освещенности, необходимо отметить, что значительную роль в гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной функции играет гормон пинеальной железы мелатонин. Так, например, он влияет на порог чувствительности гипоталамических структур к эстрогенам. Кроме того, хорошо известно, что мелатонин играет важную роль в формировании суточных и сезонных биоритмов [29]. Мелатонин способен корректировать эндогенные ритмы, генерируемые СХЯ гипоталамуса, в соответствии с ритмами, существующими во внешней среде. Воздействуя на СХЯ гипоталамуса и через них на нейромедиаторные системы, участвующие в процессах синтеза и секреции ГнРГ, мелатонин, вероятно, участвует в синхронизации преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадо-

тропинов с 24-часовым дневным циклом [21, 32]. Можно полагать, что подобным свойством обладает также и эпиталон, способный стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина [8]. Как показывают результаты данного исследования, применение мелатонина и эпиталона при любом световом режиме замедляло в той или иной степени развитие возрастных изменений эстрального цикла. Короткие эстральные циклы сохранялись до более зрелого возраста, а длинные эстральные циклы и иррегулярные циклы появлялись позже, чем в контрольных группах животных, причем наибольшее влияние на эстральный цикл препараты оказывали при постоянном режиме освещения, то есть при световом режиме с нарушенным фотопериодизмом, что, возможно, связано с катехоламинергическим звеном регуляции репродуктивных циклов.

В настоящей работе не ставилась задача изучения конкретных механизмов, посредством которых пинеальная железа в норме влияет на катехоламинергические системы гипоталамуса, принимающие участие в реализации преовуляторного пика секреции ГнРГ, так как для этого более правильным методическим подходом явилось бы проведение исследования с использованием пинеалэктомированных животных. Однако достаточно интересным представляется изучение влияния экзогенно введенного мелатонина, а также соединений, способных стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина при предполагаемом снижении функциональной активности пинеальной железы, что наблюдается, например, при старении или при воздействии на организм некоторых ксенобиотиков. Снижение уровня мелатонина в пинеальной железе в ночные часы, вызванное однократным введением ДМГ, сходно с его естественным снижением в процессе старения [9, 20].

Несмотря на то, что репродуктивная система является одной из систем организма, наиболее чутко реагирующих на изменение окружающей среды [1, 6], отмечается неспецифический характер ее реакции на воздействие разных химических и физических факторов. Это свидетельствует об определенных нарушениях центральных механизмов регуляции репродуктивной функции под действием неблагоприятных факторов, не зависящих от их природы, что находит подтверждение в данной работе. Полученные нами результаты представляют еще одно свидетельство важной роли пинеальной железы в формировании циркадианного сигнала,

необходимого для реализации преовуляторного пика секреции ГнРГ, и указывают на защитное действие мелатонина и эпиталона, проявляющееся в способности сглаживать неблагоприятные экологические воздействия на репродуктивную функцию молодого, зрелого и стареющего женского организма.

Литература

1. Айламазян Э. К., Беляева Т. В., Виноградова Е. Г., Шутова И. А. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биологической оценки окружающей среды // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. № 3. С. 72–78.
2. Анисимов В. Н. Роль эпифиза (шишковидной железы) в механизмах старения // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. № 2. С. 74–81.
3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
4. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс // Докл. РАН. 1996. Т. 348. № 2. С. 265–267.
5. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни у мышей // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. № 4. С. 88–96.
6. Арутюнян А. В., Козина Л. С., Арутюнов В. А. Токсическое влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на потомство (экспериментальное исследование) // Журн. акуш. и жен. болезней. 2010. Т. 59. № 4. С. 14–21.
7. Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Корневский А. В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. 1998. Т. 15. № 4. С. 264–270.
8. Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Керкешко Г. О., Айламазян Э. К. Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивной функции при воздействии нейротоксических соединений и мелатонина // Журн. акуш. и жен. болезней. 2003. Т. 52. № 2. С. 77–85.
9. Арутюнян А. В., Керкешко Г. О., Анисимов В. Н. и др. Нарушение циркадианных ритмов биогенных аминов в гипоталамусе крыс при введении 1,2-диметилгидразина // Вопр. онкол. 2001. Т. 47. № 5. С. 608–615.
10. Арутюнян А. В., Керкешко Г. О., Степанов М. Г. и др. Экспериментальное изучение механизмов нарушений гипоталамической регуляции репродуктивной функции // Журн. акуш. и жен. болезней. 2005. Т. 54. № 1. С. 57–63.
11. Бабичев В. Н. Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журн. 2005. Т. 49. № 1. С. 94–103.
12. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.
13. Керкешко Г. О., Степанов М. Г., Корневский А. В. и др. Влияние мелатонина на гипоталамическую регуляцию репродуктивной функции крыс при хроническом воздействии ксенобиотиков // Нейрохимия. 2001. Т. 18. № 1. С. 84–91.
14. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
15. Корневский А. В., Милютин Ю. П., Степанов М. Г. и др. О взаимосвязи циркадианных и овариальных циклов в гипоталамической регуляции репродукции (экспериментальное исследование) // Журн. акуш. и жен. болезней. 2007. Т. 56. № 4. С. 24–30.
16. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.

17. Хавинсон В. Х. Способ получения пептидов, обладающих тканеспецифической активностью, и фармацевтические композиции на их основе: Патент РФ № 2161501. 2001.
18. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
19. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимула в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.
20. Arutjunyan A. V., Kerkeshko G. O., Anisimov V. N. et al. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine // *Neuroendocr. Lett.* 2001. Vol. 22. № 4. P. 229–237.
21. Chiba A., Akema T., Toyoda J. Effects of pinealectomy and melatonin on the timing of the proestrous luteinizing hormone surge in the rat // *Neuroendocrinology.* 1994. Vol. 59. № 2. P. 163–168.
22. Diaz E., Fernandez C., Castrillon P. O. et al. Effect of exogenous melatonin on neuroendocrine-reproductive function of middle-aged female rats // *J. Reprod. Fertil.* 1999. Vol. 117. № 2. P. 331–337.
23. Everett J. W., Sawyer C. H. A 24-hour periodicity in the «LH-release apparatus» of female rat, disclosed by barbiturate sedation // *Endocrinology.* 1950. Vol. 47. № 3. P. 198–218.
24. Harney J. P., Scarbrough K., Rosewell K. L., Wise P. M. In vivo antisense antagonism of vasoactive intestinal peptide in the suprachiasmatic nuclei causes aging-like changes in the estradiol-induced luteinizing hormone and prolactin surges // *Endocrinology.* 1996. Vol. 137. № 9. P. 3696–3701.
25. Korenevsky A. V., Milyutina Yu. P., Stepanov M. G. et al. Circadian and diurnal rhythms of catecholamines in hypothalamic areas responsible for regulation of reproduction in female rats are disturbed by neurotoxicants and corrected by melatonin // In: *Circadian Rhythms: Biology, Cognition and Disorders* / Ed. by Golovkin L., Maliszewicz A. N. Y.: Nova Science Publishers, 2012. P. 187–208.
26. Mohankumar P. S., Thyagarajan S., Quadri S. K. Correlations of catecholamine release in the medial preoptic area with proestrous surges of luteinizing hormone and prolactin: effects of aging // *Endocrinology.* 1994. Vol. 135. № 1. P. 119–126.
27. Palm I. F., Van der Beek E. M., Wiegant V. M. et al. Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus // *Neuroscience.* 1999. Vol. 93. № 2. P. 659–666.
28. Palm I. F., Van der Beek E. M., Wiegant V. M. et al. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent // *Brain Res.* 2001. Vol. 901. № 1–2. P. 109–116.
29. Pandi-Perumal S. R., Zisapel N., Srinivasan V., Cardinali D. P. Melatonin and sleep in aging population // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. № 12. P. 911–925.
30. Pévet P., Bothorel B., Slotten H., Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin // *Cell Tissue Res.* 2002. Vol. 309. № 1. P. 183–191.
31. Pierpaoli W., Maestroni G. J. Melatonin: a principal neuro-immunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects // *Immunol. Lett.* 1987. Vol. 16. № 3–4. P. 355–361.
32. Rasmussen D. D. Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin in vitro // *J. Endocr. Invest.* 1993. Vol. 16. № 1. P. 1–7.
33. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // *Pharmacol. Rev.* 2003. Vol. 55. № 2. P. 325–395.
34. van der Beek E. M. Circadian control of reproduction in the female rat // *Prog. Brain Res.* 1996. Vol. 111. P. 295–320.
35. Wise P. M. Alterations in the proestrous pattern of median eminence LHRH, serum LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations in middle-aged rats // *Life Sci.* 1982. Vol. 12. № 2. P. 165–173.
36. Wise P. M., Smith M. J., Dubai D. B. et al. Neuroendocrine modulation and repercussions of female reproductive aging // *Recent Prog. Horm. Res.* 2002. Vol. 57. P. 235–256.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 263–274

A. V. Korenevsky¹, Yu. P. Milyutina¹, A. V. Bukalyov², Yu. P. Baranova², I. A. Vinogradova²,
A. V. Arutjunyan¹

PROTECTIVE EFFECT OF MELATONIN AND EPITALON ON HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTION IN FEMALE RATS IN ITS PREMATURE AGING MODEL AND ON ESTROUS CYCLES IN SENESCENT ANIMALS IN VARIOUS LIGHTING REGIMES

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu; ²Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910; e-mail: irinav@petsu.ru

Potential neuroprotective effects of the pineal gland hormone melatonin and peptide preparation epitalon on estrous cycles and the central regulation of reproduction in female rats exposed to unfavourable environmental factors have been studied. Estrous cycles of young, mature and aging rats exposed to light pollution were described. The diurnal dynamics and daily mean content of biogenic amines in the hypothalamic areas responsible for gonadotropin-releasing hormone synthesis and secretion in animals of different age groups were investigated. An effect of a chemical factor on the noradrenergic system of the medial preoptic area and on the dopaminergic system of the median eminence with arcuate nuclei of the hypothalamus was studied in premature aging of reproduction model. Administration of the pineal gland peptide melatonin and peptide preparation epitalon was shown to be able to correct a number of impairments of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that can be observed, when the experimental animals were exposed to permanent artificial lighting and a neurotoxic xenobiotic 1,2-dimethylhydrazine. The data obtained testify to an important role of the pineal gland in the circadian signal formation needed for gonadotropin-releasing hormone in order to exert its proovulatory peak secretion and to the protective effect of melatonin and epitalon, which are able to reduce unfavourable environmental influences on reproduction of young and aging female rats.

Key words: aging, reproduction, hypothalamus, estrous cycles, light, diurnal rhythms, biogenic amines, melatonin, gonadotropin-releasing hormone

Е. В. Силина¹, С. А. Румянцева², А. Н. Комаров³, С. Б. Болевич¹

ЭНЕРГОКОРРЕКЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПОЖИЛЫХ

¹ | Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, строение 2; e-mail: silinaekaterina@mail.ru; ² | Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; ³ | Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление», 127083 Москва, ул. 8-го Марта, 6А, строение 1

В исследование включены 102 пациента пожилого возраста с геморрагическим инсультом (ГИ) разного объема, локализации и степени тяжести, лечение которых было консервативным. Результаты исследования демонстрируют важное патогенетическое значение свободнорадикальных процессов при ГИ. Выраженность окислительного стресса, являющегося прямым отражением энергодефицита, коррелирует с тяжестью состояния пациентов, с объемом внутримозговой гематомы, гипергликемией и предопределяет исход заболевания. Назначение энергокорректора антиоксиданта Цитофлавина сопровождалось устранением свободнорадикального дисбаланса, более быстрым восстановлением нарушенного сознания и очаговой неврологической недостаточности с улучшением функционального исхода заболевания, также уменьшалась инвалидизация.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, пожилые, свободнорадикальные процессы, окислительный стресс, энергодефицит, Цитофлавин

Геморрагический инсульт (ГИ) является ведущей причиной неврологической летальности и инвалидизации. Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и лечения, 30-суточная летальность при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях достигает 44–52%, причем половина из этих больных погибает в течение первых 3 сут [1, 2, 4, 5]. Только 10% пациентов к концу первого месяца являются независимыми в повседневной жизни и 20% — к полугоду [4]. Это определяет высокую актуальность поиска новых, основанных на данных фундаментальных исследований, методов его рациональной терапии.

В основе повреждающего действия на церебральные структуры при ГИ лежит как наличие крови в веществе мозга, так и прогрессирование вторичной ишемии, провоцирующей вторичный сосудистый спазм и нарастание окклюзионной гидроцефалии с углублением очаговых неврологических

расстройств и вторичного стволового синдрома. Развитие ишемическо-гипоксического каскада при ГИ связано с нарушением окислительного фосфорилирования и активным выбросом цитокинов, приводящих к повреждению мембран лизосом и выходу аутолитических энзимов в межклеточное пространство ткани мозга [2, 5, 6]. Значимую роль в этом процессе играют свободнорадикальные процессы (СРП) [3, 5]. Выраженность прогрессирования вторичной ишемии и дисрегуляции оксидантных и антиоксидантных систем в патогенезе геморрагического инсульта создают предпосылки для изучения и внедрения новых эффективных методов лечения, в том числе базирующихся на методах коррекции оксидантного стресса, признанных на сегодняшний день целесообразными, главным образом в терапии больных с ишемическим инсультом.

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения ГИ у пожилых.

Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента пожилого возраста (средний возраст составил $69,2 \pm 5,3$ года), в том числе 45 мужчин (44,1%) и 57 женщин (55,9%), с первичными нетравматическими гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями разной степени тяжести с локализацией очага в полушарии (кортикальные, субкортикальные гематомы), стволе мозга и мозжечке, верифицированные КТ или МРТ, поступавшие в стационар в сроки до 72 ч от начала заболевания, лечение которых было консервативным.

Пациенты были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 59 человек, в схему лечения которых был включен энергокорректор антиоксидант Цитофлавин в суточной дозе 20 мл (в/в капельно медленно на физиологическом рас-

творе 400 мл или 5 % глюкозе 400 мл) в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 43 пациента, получавших стандартную базисную терапию. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, срокам начала терапии, сопутствующей соматической патологии, степени тяжести, уровню депрессии сознания, фоновой очаговой неврологической симптоматике, объему и локализации ГИ (табл. 1). Контрольную группу составили 33 здоровых человека.

В основной группе и группе сравнения преобладали субкортикальные гематомы, преимущественно латеральной и медиальной локализации. Всем больным проводили комплексный соматоневрологический мониторинг в динамике. Для оценки степени нарушения сознания использовали шкалу комы Глазго, динамики неврологического дефицита — шкалу NIH-NINDS; функциональный исход оценивали по индексу социальной адаптации Бартел. Этиологические факторы заболевания устанавливали на основании анамнеза, исследования глазного дна, анализа крови, ЭКГ, консультации терапевта, КТ/МРТ. У всех больных кровоизлияние в мозг было гипертоническим.

СРП исследовали у всех пациентов по показателям генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) — базальным показателем интенсивности хемолюминесценции (ХЛ) лейкоцитов (ПИХЛб) и стимулированным зимозаном (ПИХЛс) интенсивности ХЛ, коэффициенту активности (КА), по показателям спонтанной и индуцированной H_2O_2 ХЛ вторичной плазмы, антиперекисной активности (АПА) вторичной плазмы,

вторичным продуктам ПОЛ, главным из которых является МДА. Кислородные показатели ГАФКЛ исследовали на адаптированном хемолюминесцентнометре ЛКБ «Wollac» (Швеция), рассматривая ПИХЛб как показатель, характеризующий спонтанную ХЛ лейкоцитов, отражающий перестройку окислительного метаболизма лейкоцитов, то есть исходное состояние метаболических процессов, а ПИХЛс — как интегральный показатель, отражающий присутствие в плазме АФК. КА лейкоцитов вычисляли по формуле: $КА = ПИХЛс / ПИХЛб$. Методика исследования АПА была основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной пероксидом водорода ХЛ плазмы и ее спонтанной ХЛ (Инд/Сп ХЛ). Спонтанная ХЛ вторичной плазмы отражает ХЛ ответ плазмы в покое, индуцированная — после добавления 0,05 мл 3 % раствора H_2O_2 . Концентрацию МДА плазмы (ТБК-РП) определяли по методике J. C. Douest (1983) и рассчитывали по формуле: $C = D \cdot 10^{\rho} / 1,56$, где D — оптическая плотность, ρ — степень разведения, 1,56 — поправочный коэффициент, выражая конечный результат в мкмоль на 1 литр плазмы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS 15.0, Statistica 6.0 и Биостат с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика групп пожилых больных с геморрагическим инсультом (ГИ)

Показатель	Основная группа, n=59	Группа сравнения, n=43	Всего, n=102	p
Средний возраст, лет	68,1±4,9	69,9±5,5	69,2±5,3	>0,05
Пол, n (%)				
мужчины	25 (42,4%)	20 (46,5%)	45 (44,1%)	>0,05
женщины	34 (57,6%)	23 (53,5%)	57 (55,9%)	
Локализация, n (%)				
левое полушарие	29 (49,2%)	19 (44,2%)	48 (47,1%)	>0,05
правое полушарие	21 (35,6%)	18 (41,9%)	39 (38,2%)	
ствол, мозжечок	9 (15,2%)	6 (13,9%)	15 (14,7%)	
Объем ГИ, см ³				
<10	5,1±2,5	5,1±2,9	5,1±2,4	>0,05
10–30	19,4±4,5	18,9±4,7	19,2±4,3	
>30	44,3±7,3	43,6±7,6	44,1±7,1	
Объем ГИ, n (%)				
<10 см ³	19 (32,2%)	12 (27,9%)	31 (30,4%)	>0,05
10–30 см ³	21 (35,6%)	18 (41,9%)	39 (38,2%)	
>30 см ³	19 (32,2%)	13 (30,2%)	32 (31,4%)	

Результаты и обсуждение

При исследовании СРП у пожилых больных с ГИ в острейшем периоде заболевания зарегистрировано повышение кислородных маркеров: ПИХЛб — в 1,3 раза ($p < 0,01$) и ПИХЛс — в 1,4 раза ($p < 0,01$). Одновременно отмечен выраженный дисбаланс и перекисно-липидных составляющих СРП в виде значимого повышения уровня МДА в 1,4 раза ($p < 0,01$), СпХЛ — в 1,1 раза ($p < 0,001$), ИндХЛ — в 1,3 раза ($p < 0,001$) на фоне снижения АПА в 1,2 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

Это свидетельствует об активации свободнорадикальных кислородных и липидных процессов и угнетении АПА плазмы у больных с ГИ, то есть о значимости оксидантного стресса в патогенезе данного заболевания.

В результате дифференцированного анализа показателей СРП при разных объемах внутримозговых гематом выявлено постепенное усугубление тяжести дисбаланса СРП со смещением его в сторону перекисных процессов, наряду со снижением активности антирадикальных систем по мере увеличения объема кровоизлияния. При ГИ объемом более 30 см³ зарегистрирован наивысший дисбаланс как кислородных, так и перекисных этапов СРП, что, собственно, и приводит к прогрессированию вторичной ишемии (рис. 1).

По данным исследования показателей ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА цереброспинальной жидкости у больных с ГИ выявлено, что в ликворе СРП протекают сопряженно с плазмой крови, при этом наибольшая их выраженность интенсивности была при ГИ по сравнению с одноименными показателями СРП у пациентов

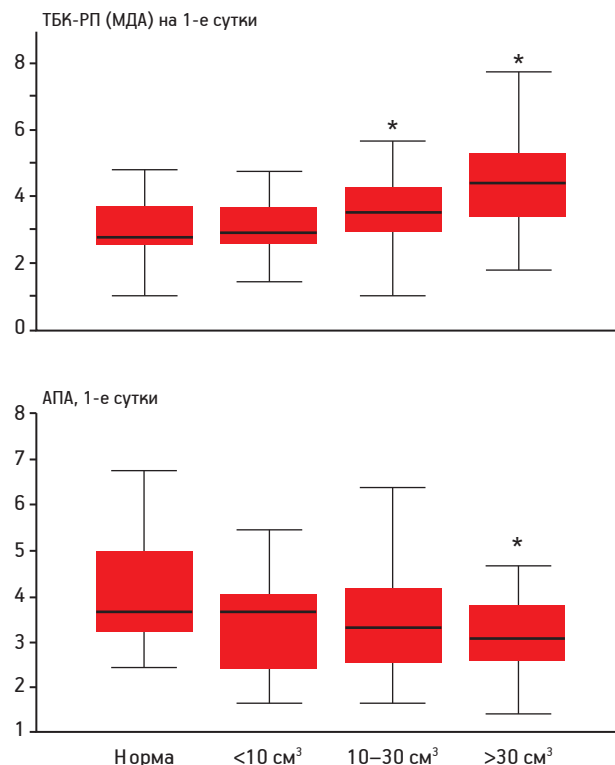


Рис. 1. Сравнительный анализ показателей ТБК-РП (МДА) и антиперекисной активности (АПА) у больных с геморрагическим инсультом разного объема
* $p < 0,05$ — отличие от нормы

с инфарктом мозга. Так, при ГИ показатель АПА был в 1,72 раза ($p < 0,05$), а ПИХЛб, ПИХЛс и МДА — в 1,21; 1,62 и 1,10 раза выше, соответственно ($p > 0,05$), в сравнении с теми же показателями ликвора у больных с инфарктом мозга (рис. 2).

Следующим этапом исследования стала дифференциация больных на подгруппы с благопри-

Таблица 2

Дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с геморрагическим инсультом (ГИ)

Кислородные маркеры СРП	ПИХЛб, мВ/с×10 ⁶ L	ПИХЛс, мВ/с×10 ⁶ L	КА, ПИХЛс/ПИХЛб	
Здоровые, n=33	62,5 41,6/80,3	469,9 307,5/564,4	6,9 3,9 / 11,0	
Геморрагический инсульт, n=102	79,4 * 49,9/160,5	667,2* 404,3/1028,5	4,9 3,0/9,2	
Перекисно-липидные	СпХЛ втор. плазмы	Инд H ₂ O ₂ ХЛ втор. плазмы	Инд/Сп ХЛ (к/АПА)	МДА (мкмоль/л)
Здоровые, n=33	0,80 0,78/0,85	2,1 1,6/2,4	3,5 3,0/4,2	2,7 2,5 / 3,7
Геморрагический инсульт, n=102	0,89* 0,81/0,952	2,7* 2,09/3,32	2,8* 2,1/3,9	3,7* 2,86/4,54

Примечание. Статистические результаты: первая строка (Me) — медиана; вторая строка (Quartiles 25 %/75 %) — нижний/верхний квартиль; * значимое при $p < 0,05$ отличие от нормы

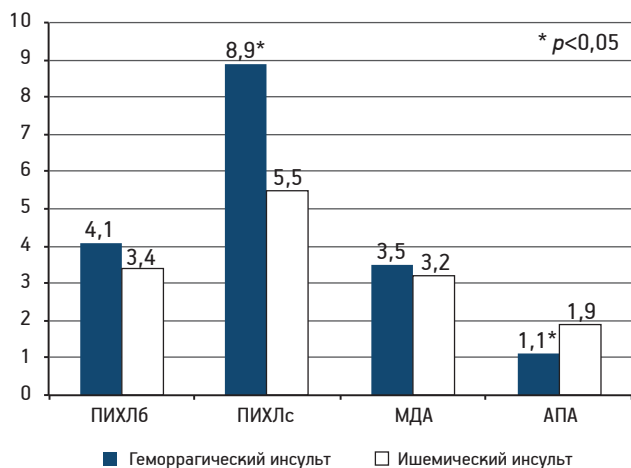


Рис. 2. Свободнорадикальные процессы в цереброспинальной жидкости у больных с инсультом разного характера

ятным (выписанных из стационара) и с неблагоприятным (летальным) исходом. Установлено, что неблагоприятный исход достоверно коррелирует со снижением АПА и повышением МДА (рис. 3).

С неблагоприятным исходом также коррелирует гипергликемия. Летальность в группе больных, у которых уровень глюкозы был $>6,6$ ммоль/л, составила 29,3%, а при нормальном уровне глюкозы — 17,4% ($p<0,05$). Установлено, что высокий риск летального исхода ($>95\%$) развивался при уровне глюкозы свыше 15,6 ммоль/л. Мы трактуем это как нарушение утилизации глюкозы, а значит, нарушение гликолиза и нарушение работы цикла Кребса с развитием энергодефицита. Кроме того, установлены корреляции неблагоприятного исхода с повышением уровня лактата выше 1,9 ммоль/л, что является свидетельством пере-

ключения с аэробного на анаэробный гликолиз в условиях ишемии и гипоксии у больных с ГИ, что также подтверждает выраженный энергодефицит. Достоверные корреляции гипергликемии, гиперлактатемии и оксидативного стресса (повышение МДА и снижение АПА) подтверждают, что энергодефицит и СР-дисбаланс взаимосвязаны и отражают единый патофизиологический процесс.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что выраженный СР-дисбаланс, ассоциированный с энергодефицитом, развивающийся в результате ишемии и гипоксии на фоне снижения АПА плазмы, провоцирует активизацию липидного этапа дисбаланса СРП, прямо ведущего к тканевому некрозу, маркером которого является уровень МДА. Выявленные изменения СРП, сопровождающиеся активацией их кислородных и липидных компонентов, наиболее выраженные у тяжелых больных, на патофизиологическом уровне объективизируют актуальность применения энергокорректирующей терапии при ГИ в максимально ранние сроки, то есть до развертывания лавинообразного каскада СР-реакций, и обосновывают более активную (высокодозную) терапию у пациентов с расстройствами сознания и тяжелым течением болезни.

Для восполнения энергодефицита мы использовали оригинальный многокомпонентный препарат из группы сукцинатов «Цитофлавин», обладающий широким спектром воздействия на разные механизмы регуляции метаболической активности клеток, уменьшая активацию ПОЛ и повышая активность эндогенной антиоксидантной системы организма. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса, способствует синтезу

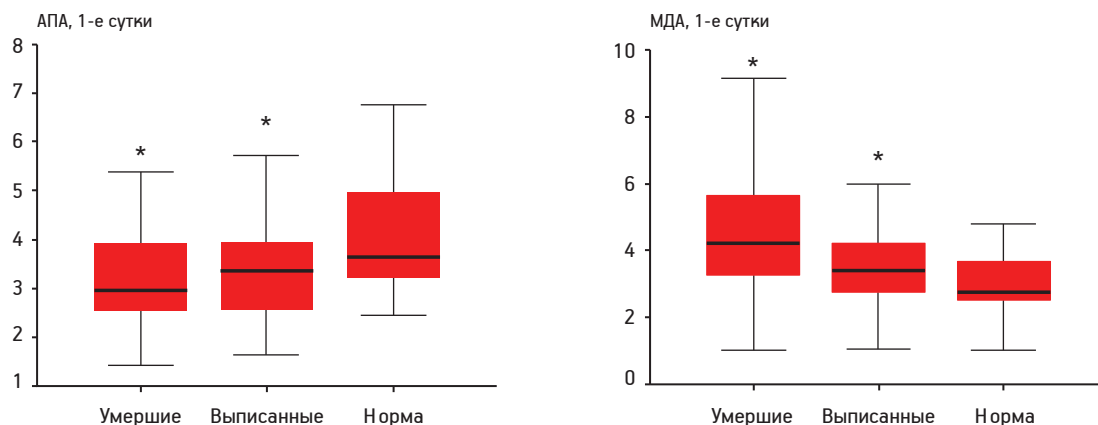


Рис. 3. Прогностическое значение МДА и антиперекисной активности (АПА) при поступлении у больных с разным исходом геморрагического инсульта.

* $p<0,05$ — отличие показателя от нормы

и внутриклеточному накоплению АТФ, дефицит которой в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в клетках мозга.

Сравнительный анализ динамики СРП у пожилых больных с ГИ разного характера, не получавших энергокорректор, выявил выраженный дисбаланс как кислородных, так и липидных маркеров СРП на протяжении всего периода стационарного наблюдения. Более того, на 2–3-й неделе, когда суточные инфузии сменяются приемом таблетированных форм препаратов реопротекторного и ноотропного действия, была отмечена тенденция к активации СРП. Назначение Цитофлавина приводило к позитивной динамике СРП. Так, выраженный регресс ПИХЛб и ПИХЛс, заметный уже на 3–5-е сутки, сохранялся до 7–10 сут, то есть до момента последней инфузии энергокорректоров, что говорит о стихании продукции АФК лейкоцитами и об уменьшении концентрации АФК в результате их взаимодействия с антиоксидантом. Вторым этапом позитивного влияния энергокорректирующей терапии было уменьшение выраженности реакций ПОЛ, что регистрировали по динамике регресса МДА и значимому росту АПА к 3–5–7–10–14-м суткам. Следует отметить наличие тенденции к активации СРП после окончания энергокорректирующей терапии острого ГИ (к моменту выписки), что говорит о необходимости ее продолжения (более 10 дней).

Ранняя энергокоррекция в интенсивной терапии у больных с ГИ приводит к более быстрому регрессу нарушенного сознания, определяемого по шкале комы Глазго, при любых локализациях и объемах внутримозговых гематом. Включение в комплексную терапию больных с ГИ Цитофлавина приводит, начиная с 3-х суток, к более быстрому регрессу очаговой неврологической симптоматики с существенным регрессом к 21-м суткам заболевания при всех объемах и локализациях гематом, что достоверно подтверждается при использовании шкалы инсульта NIH–NIDS. К 3-м суткам заболевания более значимый регресс очаговых неврологических симптомов по сравнению с группой сравнения отмечен при объемах внутримозговых гематом 10–30 см³ и более 30 см³, а также гематомах латеральной, смешанной и даже субтенториальной локализации, к 7-му дню — при любом размере кровоизлияния с латеральным, смешанным и субтенториальным расположением, к 14-м суткам — при объемах внутримозговых гематом 10–30 см³ и более 30 см³, а также гематомах ло-

барной, медиальной и смешанной локализации, к 21-му дню — при малых кровоизлияниях объемом менее 10 см³, а также при кортикальном, медиальном, смешанном и субтенториальном расположении внутримозговых гематом ($p < 0,05$). Наиболее значимый достоверный регресс очаговой неврологической недостаточности отмечен в группах больных с объемом гематом до 10 см³ и более 30 см³, а также при лобарных, смешанных и медиальных гематомах.

Применение Цитофлавина в комплексном лечении больных с ГИ приводит к снижению инвалидизации на 16,5 % уже к 21-му дню от начала инсульта с улучшением её структуры — уменьшение доли тяжелой инвалидизации и увеличение функционального восстановления. Более существенный функциональный исход, определяемый по индексу социальной адаптации Бартел, по сравнению с группой сравнения, отмечен при любых объемах и локализациях гематом ($p < 0,05$), а также при кровоизлияниях в мозг кортикальной, смешанной и медиальной локализации ($p < 0,05$), рис. 4.

Наиболее выраженная динамика регресса нарушенного сознания, неврологической недостаточности и наилучший функциональный исход выявлены при раннем, до 24 ч от начала заболевания, начале энергокорректирующей терапии.

Эффективность препарата была подтверждена ЭЭГ-исследованиями, при которых выявлено улучшение функциональной активности мозга по данным ЭЭГ и КСА ЭЭГ.

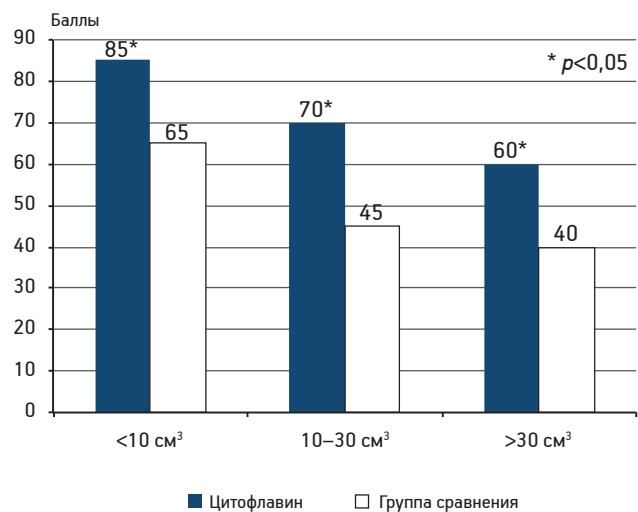


Рис. 4. Функциональный исход по индексу социальной адаптации Бартел к 21-м суткам заболевания в зависимости от объема внутримозговых кровоизлияний (медианы)

На основании оценки тяжести СР-дисбаланса на разных его этапах были разработаны клинико-лабораторные показания для назначения высокодозной энергокорректирующей терапии больным с инсультом. К таким показаниям относятся: снижение АПА <3, повышение МДА >4 мкмоль/л, а также повышение уровня глюкозы крови выше 7,5 ммоль/л, лактата — выше 1,6 ммоль/л. Для повышения эффективности энергокорректирующей терапии сукцинатами предварительно проводили оксигенотерапию, усиления фармакокинетики добивались внутривенным медленным введением в теплом 5–10 % растворе глюкозы или физиологическом растворе с увеличением дозы пропорционально тяжести состояния больных.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует важное патогенетическое значение свободнорадикальных процессов при геморрагическом инсульте у пожилых. Выраженность свободнорадикального дисбаланса, являющегося прямым отражением энергодефицита, коррелирует с тяжестью состояния пациентов, с объемом внутримозговой гематомы, гипергликемией, лактатемией и

предопределяет исход заболевания. Назначение энергокорректора и антиоксиданта Цитофлавина сопровождалось регрессом свободнорадикального дисбаланса, более быстрым восстановлением нарушенного сознания и очаговой неврологической недостаточности с улучшением функционального исхода заболевания, также уменьшалась инвалидизация.

Литература

1. Геморрагический инсульт: Практич. рук. / Под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылова М.: Гэотар-Медиа, 2005.
2. Гусев Е. И., Скворцова Л. В., Стаховская Л. В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum (Неврология). 2003. Спец. вып. С. 5–7.
3. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000.
4. Пирадов М. А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению // Нервные бол. 2005. № 1. С. 17–19.
5. Румянцева С. А., Ступин В. А., Афанасьев В. В. и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М.: Мед. книга, 2011.
6. Zygun D. A., Kortbeek J. B., Fick G. H. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33. № 3. P. 654–660.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 275–280

E. V. Silina¹, S. A. Rumyantseva², A. N. Komarov³, S. B. Bolevich¹

ENERGOKORREKTION OF HEMORRHAGIC STROKE IN THE ELDERLY

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 stroenie 2, ul. Trubetskaya, Moscow 119991; e-mail: silinaekaterina@mail.ru; ² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 ul. Ostrovityanova, Moscow 117997; ³ Rehabilitation centre «Preodolenie», 6A stroenie 1, ul. 8 Marta, Moscow 127083

The study included 102 elderly patients with hemorrhagic stroke of different size, location, and severity; the treatment was conservative. The results of the study demonstrate the important pathogenetic significance of free radical processes for hemorrhagic stroke. Severity of oxidative stress being a direct reflection of the energy deficiency correlates with the severity of the patients, with the volume of intracerebral hematoma, hyperglycemia, and determines the outcome. Assignment Cytoflavin leads to the elimination of free radical imbalance, a more rapid recovery of the impaired consciousness and focal neurological deficiency with the improvement of the functional outcome of the disease, and disability also decreased.

Key words: hemorrhagic stroke, elderly, free-radical processes, oxidative stress, the energy deficit, Cytoflavin

М. И. Музыкин¹, А. К. Иорданишвили², Г. А. Рыжак¹

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОДОНТОГЕННОГО ПЕРИОСТИТА ЧЕЛЮСТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: galina@gerontology.ru; ² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 198013 Санкт-Петербург, Загородный пр., 47

В работе представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни 605 пациентов, поступивших по скорой помощи или по неотложным показаниям с одонтогенными периоститами челюстей в многопрофильный челюстно-лицевой стационар за период 2008–2011 гг. Установлены возрастные особенности распространенности, а также основные причины развития и клинические аспекты локализации одонтогенного периостита среди взрослых пациентов разных возрастных групп. Отмечены особенности клинического течения заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: геронтостоматология, возрастные особенности стоматологических заболеваний, острый периостит, хронический периостит, поднадкостничный абсцесс, причины развития периостита, одонтогенная патология

В последние годы как в поликлинических стоматологических учреждениях, так и в челюстно-лицевых стационарах отмечено увеличение больных с острыми одонтогенными периоститами до 40 % среди всех гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [1, 9, 11, 13, 15]. Если в начале XX в. заболевание возникало, преимущественно, у трудоспособных людей в молодом и среднем возрасте [8, 12, 14–16], то в настоящее время, в связи с общим старением населения, доля гнойно-воспалительных заболеваний, приходящихся на пожилую и старческий возраст, неуклонно растет [10, 13].

В специальной литературе встречаются разные данные, касающиеся причин развития заболевания. Причиной острого гнойного одонтогенного периостита челюстей чаще всего является обострение хронического периодонтита (67,2–78,2%), реже — абсцедирующая форма пародонтита [7–9, 12]. По данным В. В. Кравченко, И. Г. Лещенко, причиной развития острого гнойного периостита является обострение хронического периостита (75 % всех пациентов) [5]. Данные о локализации

воспалительного процесса также несколько противоречивы. Процесс развивается, преимущественно, на нижней челюсти, наблюдается у 60–65 % больных [8–10, 12]; по данным М. Ю. Игнатова [4], наоборот, на верхней — в 60,9 % случаев, примерно в одинаковой степени в зависимости от стороны поражения.

Целью исследования являлось изучение распространенности, причин развития и особенностей локализации воспалительного процесса при периостите челюстей у взрослых людей разных возрастных групп.

Материалы и методы

Были проанализированы 605 историй болезни пациентов, поступивших по скорой помощи или по неотложным показаниям с одонтогенными периоститами челюстей в многопрофильный челюстно-лицевой стационар за период 2010–2011 гг. Средний возраст — $37,5 \pm 0,65$ года (18–84 года). Распределение пациентов по возрасту производили согласно возрастной периодизации (ВОЗ, 1963). Хронобиологическое и гендерное распределение пациентов представлено в *табл. 1*.

Анализ включал оценку социального статуса пациентов, возрастные особенности, причинно-следственные взаимоотношения, приводящие к развитию заболевания, уделялось внимание топической диагностике «причинного зуба» и локализации гнойно-воспалительного процесса при разных формах периостита челюстей.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы установлено, что периостит среди гнойно-воспалительных заболеваний является самой частой патологией в общей

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст								Всего	
	молодой (18–44 лет)		средний (45–59 лет)		пожилой (60–74 лет)		старческий (75 лет и старше)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Мужчины	271	44,79	70	11,57	19	3,14	11	1,82	371	61,32
Женщины	115	19,01	52	8,60	48	7,93	19	3,14	234	38,68
<i>Итого</i>	386	63,80	122	20,17	67	11,07	30	4,96	605	100

структуре неотложных госпитализаций в челюстно-лицевой стационар и составляет 34,75 %.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что одонтогенный периостит челюстей встречается во всех возрастных группах, наибольшую по численности группу составили пациенты молодого — 386 человек (63,80 %) и среднего — 122 человека (20,17 %) — возраста. Из них больше половины — 371 человек (63,64 %) — мужчины и 234 человека (38,68 %) — женщины. Количество пациентов пожилого возраста составило 67 человек (11,07 %) и старческого возраста — 30 (4,96 %). Необходимо отметить, что если в молодом возрасте частота встречаемости периостита челюстей у мужчин была в два раза больше, а в среднем эти значения были сопоставимы, то в пожилом и старческом

возрасте частота заболевания среди женщин в два раза превысила частоту заболевания среди мужчин. В пожилом и старческом возрасте заболевание среди мужчин встречалось у 19 (3,14 %) и 11 (1,82 %) человек, среди женщин — у 48 (7,93 %) и 19 (3,14 %), соответственно.

Нозологические формы периостита и частота их встречаемости у лиц различного возраста представлены на рис. 1–3.

Преобладающее количество пациентов (572; 94,5 %) получали лечение по поводу острого гнойного периостита челюстей, который встречался с равной долей во всех возрастных группах (см. рис. 1). Это, очевидно, связано с более поздней обращаемостью пациентов в челюстно-лицевой ста-

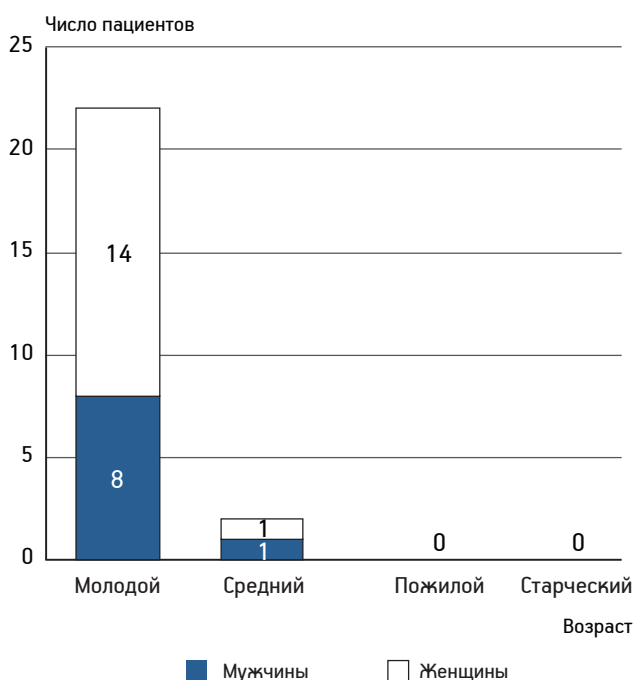


Рис. 1. Распространенность острого серозного периостита челюстей в зависимости от пола в различных возрастных группах

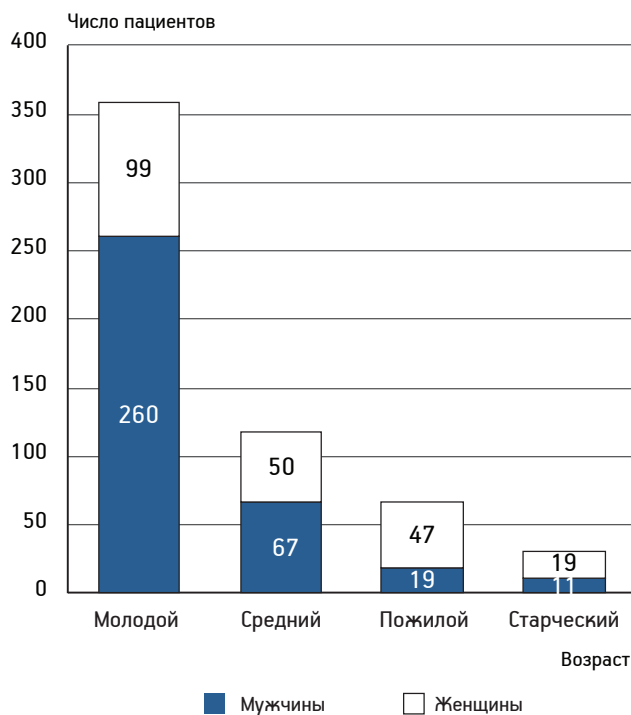


Рис. 2. Распространенность острого гнойного периостита челюстей в зависимости от пола в различных возрастных группах

дионар, чем в амбулаторные учреждения разных форм собственности.

Острый серозный периостит был обнаружен у 24 человек (4%), и в большинстве случаев у контингента молодого возраста. В пожилом и старческом возрасте данное заболевание зафиксировано не было (см. рис. 2). Диагноз обострения хронического периостита был выставлен 9 пациентам (1,49%), у которых в анамнезе отмечалось повторное развитие заболевания после самостоятельного его разрешения, основная масса пациентов этой группы имели молодой и средний возраст (см. рис. 3).

Согласно нозологии, предшествующей развитию заболевания, в ходе анализа историй болезни были выделены пять основных этиопатогенетических групп. Данный материал представлен в табл. 2. Чаще всего периостит возникал как осложнение после обострения хронического периодонтита, а именно в 451 случае (74,55%). У 85 человек (14,05%) развитию заболевания предшествовало удаление зуба, в 38 случаях (6,28%) периостит развивался как осложнение перикоронита на фоне затрудненного прорезывания третьего моляра, абсцедирующая форма пародонтита встречалась в 21 случае (3,47%), а распространение гноя под надкостницу в результате нагноения одонтогенных кист челюстей наблюдали в 10 случаях (1,65%).

Как уже было отмечено, в пожилом и старческом возрасте острым периоститом чаще страдают

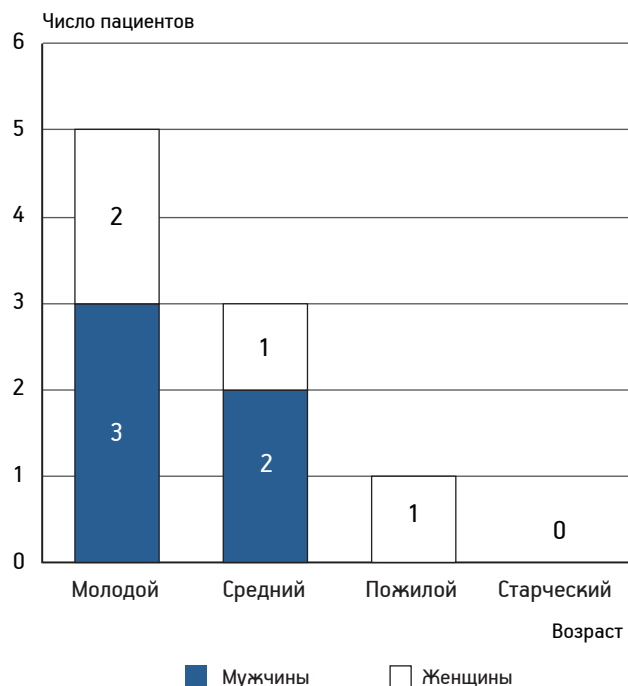


Рис. 3. Распространенность обострения хронического периостита челюстей в зависимости от пола в различных возрастных группах

женщины — в 71,65% и 63,2% случаев, соответственно. Среди нозологических форм, предшествующих острому периоститу, с возрастом увеличивается до 5% число случаев нагноения одонтогенных кист и уменьшается частота встречаемости абсцедирующих форм пародонтита и развития периостита в результате затрудненного прорезывания третьего моляра.

Таблица 2

Причины развития периостита челюстей у людей разного пола и возраста, n (%)

Причина	Возраст								Всего
	молодой		средний		пожилой		старческий		
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Обострение хронического периодонтита	208 (53,89%)	85 (22,02%)	46 (37,7%)	38 (31,15%)	11 (16,42%)	38 (56,72%)	8 (26,9%)	15 (50%)	451 (74,55%)
Абсцедирующая форма пародонтита	6 (1,55%)	2 (0,52%)	6 (4,92%)	5 (4,10%)	1 (1,49%)	1 (1,49%)	0	0	21 (3,47%)
Затрудненное прорезывание третьего моляра	18 (4,66%)	8 (2,07%)	5 (4,10%)	3 (2,46%)	2 (2,99%)	1 (1,49%)	1 (3,3%)	0	38 (6,28%)
Осложнение после удаления зубов	38 (9,84%)	19 (4,92%)	12 (9,84%)	5 (4,10%)	2 (2,99%)	6 (8,96%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)	85 (14,05%)
Нагноение одонтогенных кист	1 (0,26%)	1 (0,26%)	1 (0,82%)	1 (0,82%)	3 (4,48%)	2 (2,99%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)	10 (1,65%)
Итого	386 (100%)		122 (100%)		67 (100%)		30 (100%)		605 (100%)

Среди обследованных больных были люди различных социальных профессий и социального положения. Около 60 % из них отмечали переохлаждение как возможный пусковой механизм развития заболевания. Отдельно учитывали отсутствие санации полости рта, которое выявлялось практически с равной долей во всех исследуемых группах и составляло 58–70 %. 218 пациентов (36,03 %) отмечали предшествующее заболеванию терапевтическое лечение у стоматолога.

После учета жалоб, анамнеза, данных клинических методов исследования, диагноз уточняли рентгенологически. Всем пациентам выполняли рентгенологическое исследование челюстей 388 (64,13 %) или ортопантограмму 217 (33,87 %). В ходе клинических и рентгенологических обследований проводили топическую диагностику «причинного зуба». В табл. 3 представлена локализация воспалительного процесса по результатам наших исследований.

На нижней челюсти заболевание было выявлено у 326 пациентов (53,88 %), на верхней — у 279 (46,12 %). Чаще отмечали поражение надкостницы альвеолярного отростка верхней челюсти — 269 случаев (96,42 %) и альвеолярной части нижней челюсти — 299 (91,7 %) случаев с вестибулярной стороны. Данная локализация, очевидно, обусловлена тем, что передняя стенка альвеолы анатомически представлена тонкой пластинкой [2], а на фоне хронического воспалительного процесса в пародонте может и вовсе отсутствовать [6], что особенно характерно для пациентов пожилого и старческого возраста [13]. Значительно реже поднадкостничный абсцесс находился с небной стороны (нёбный абсцесс) — в 10 случаях (3,58 %) или подъязыч-

ной — в 27 случаях (8,3 %), что не противоречит данным современной литературы [7–9].

Установлено (рис. 4), что причиной возникновения периостита на верхней челюсти у мужчин чаще всего является очаг воспаления, расположенный в периапикальных тканях первого большого коренного зуба (20,59 %), клыка (17,06 %) и первого малого коренного зуба (16,47 %), в области первого (11,18 %) и второго резцов (14,12 %). У женщин практически с одинаковой частотой процесс локализовался в периапикальных тканях клыка (20,18 %) и первого большого коренного зуба (19,27 %), немного реже встречается поражение пародонта первого малого коренного зуба (16,51 %), второго большого коренного зуба (16,51 %) и второго малого коренного зуба (13,76 %).

У мужчин развитие острого периостита на нижней челюсти (рис. 5) чаще обусловлено наличием очага воспаления в периапикальных тканях больших коренных зубов: 1-го (42,72 %), 2-го (22,07 %) и 3-го (13,15 %). У женщин, наряду с большими коренными зубами (29,20; 15,93 и 13,27 %, соответственно), часто воспалительный процесс локализован в области первого малого коренного зуба (16,81 %) и клыка (10,62 %).

Данное распределение пациентов по локализации воспалительного процесса обусловлено как распространенностью кариозного поражения с преимущественной локализацией на молярах и премолярах [3, 4], так и анатомическими особенностями строения челюстей. В связи с этим, необходимо отметить, что в старших возрастных группах частота встречаемости одонтогенного периостита от больших и малых коренных зубов снижается, а в области резцов и клыков, напротив, наблюдается

Таблица 3

Локализация одонтогенного воспалительного процесса

Локализация	Возраст								Всего
	молодой		средний		пожилой		старческий		
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
<i>Нижняя челюсть</i>									
									<i>n=326</i>
вестибулярная сторона	145	55	33	23	6	21	5	11	299 (91,70%)
язычная сторона	9	6	4	3	3	2	–	–	27 (8,30%)
<i>Верхняя челюсть</i>									
									<i>n=279</i>
вестибулярная сторона	116	53	31	25	8	23	6	7	269 (96,42%)
нёбная сторона (нёбный абсцесс)	1	1	2	1	2	2	–	1	10 (3,58%)
<i>Итого</i>	386 (63,8%)		122 (20,17%)		67 (11,07%)		30 (4,96%)		605 (100%)

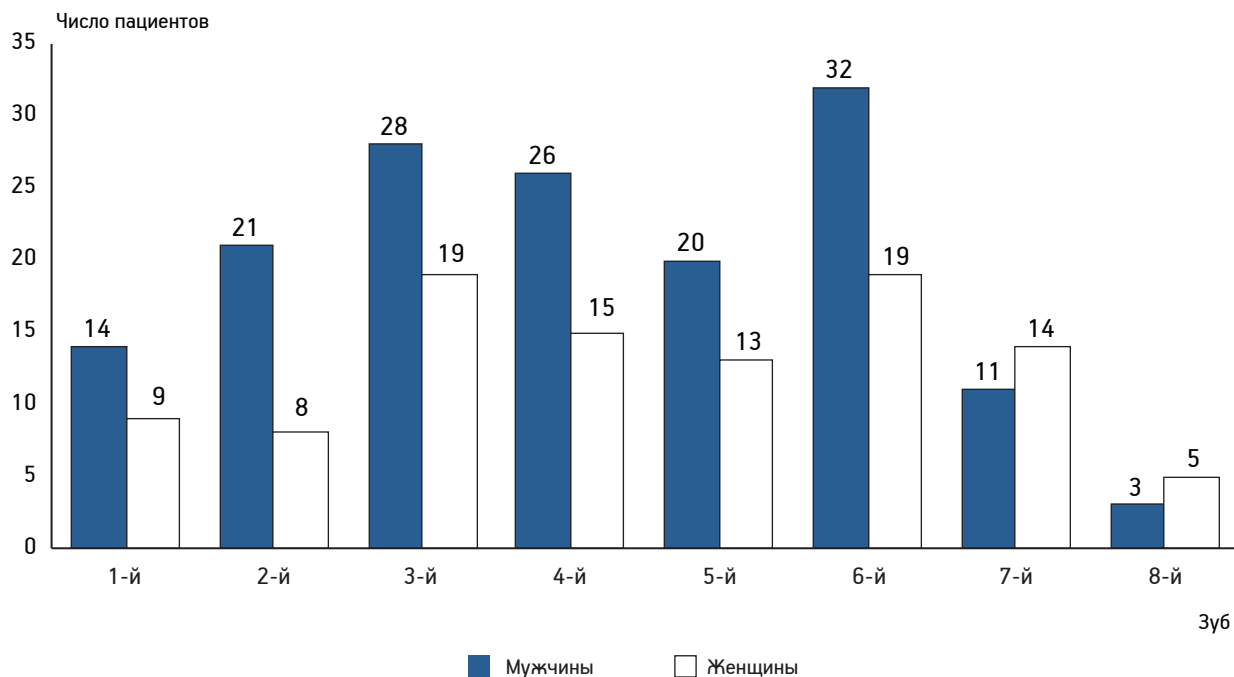


Рис. 4. Локализации «причинного зуба» на верхней челюсти

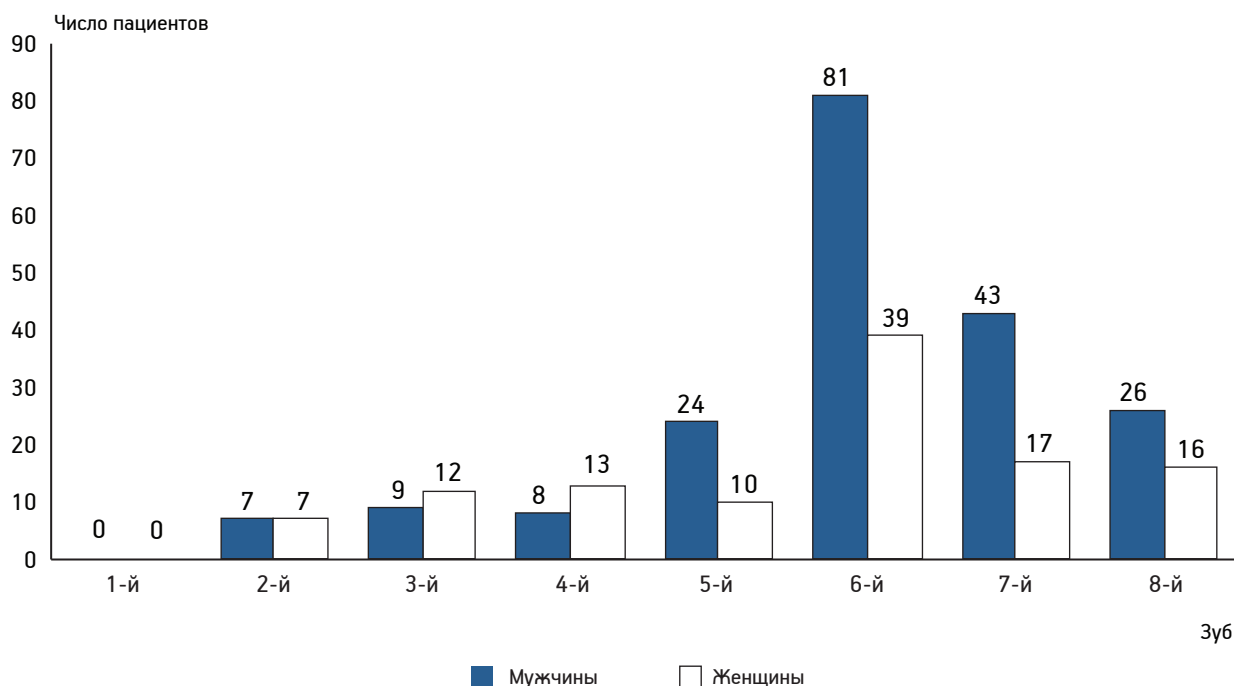


Рис. 5. Локализации «причинного зуба» на нижней челюсти

тенденция к увеличению (табл. 4). Случаев развития периостита от первых резцов на нижней челюсти ни в одной из исследуемых групп выявлено не было.

Сводные данные о локализации зуба, который являлся причиной развития заболевания при периостите челюстей в разные возрастные периоды

с учетом частоты встречаемости в долях, представлены для верхней челюсти в табл. 4, а для нижней челюсти — в табл. 5. У 36 (5,95%) человек определение «причинного зуба» не представлялось возможным, так как в воспалительный процесс была вовлечена группа зубов, каждый из которых представлял источник одонтогенной инфекции и

Таблица 4

Локализация «причинного зуба» на верхней челюсти в зависимости от пола в разных возрастных группах, *n* (%)

Причинный зуб	Верхняя челюсть							
	молодой		средний		пожилой		старческий	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й	8 (5%)	–	3 (5,66%)	1 (1,89%)	1 (3,33%)	6 (20,0%)	2 (14,29%)	2 (14,29%)
2-й	11 (6,88%)	1 (0,63%)	6 (11,32%)	1 (1,89%)	2 (6,67%)	4 (13,33%)	2 (14,29%)	2 (14,29%)
3-й	19 (11,88%)	11 (6,88%)	6 (11,32%)	4 (7,55%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
4-й	22 (13,75%)	8 (5%)	4 (7,55%)	5 (5,66%)	–	1 (3,33%)	–	1 (7,14%)
5-й	16 (10%)	8 (5%)	3 (5,66%)	2 (9,43%)	1 (3,33%)	3 (10%)	–	–
6-й	25 (15,63%)	12 (7,50%)	5 (9,43%)	3 (5,66%)	2 (6,67%)	3 (10%)	–	1 (7,14%)
7-й	7 (4,38%)	9 (5,63%)	2 (3,77%)	4 (7,55%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (7,14%)	–
8-й	2 (1,25%)	1 (0,63%)	1 (1,89%)	3 (5,66%)	–	1 (3,33%)	–	–
<i>Всего</i>	110 (68,75%)	50 (31,25%)	30 (56,6%)	23 (43,4%)	9 (30%)	21 (70%)	6 (42,86%)	8 (57,14%)
<i>Итого</i>	160 (100%)		53 (100%)		30 (100%)		14 (100%)	

Таблица 5

Локализация «причинного зуба» на нижней челюсти в зависимости от пола в разных возрастных группах, *n* (%)

Причинный зуб	Возраст							
	молодой		средний		пожилой		старческий	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й	–	–	–	–	–	–	–	–
2-й	4 (1,91%)	2 (0,96%)	1 (1,69%)	2 (3,39%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)
3-й	5 (2,39%)	6 (2,87%)	2 (3,39%)	3 (5,08%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
4-й	3 (1,44%)	8 (3,83%)	2 (3,39%)	2 (3,39%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
5-й	18 (8,61%)	5 (2,39%)	5 (8,46%)	2 (3,39%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	–	1 (7,14%)
6-й	68 (32,54%)	20 (9,57%)	10 (16,95%)	8 (13,56%)	2 (6,67%)	9 (30%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
7-й	33 (15,79%)	9 (4,31%)	9 (15,25%)	3 (5,08%)	1 (3,33%)	4 (13,33%)	–	1
8-й	20 (9,57%)	8 (3,83%)	5 (8,46%)	5 (8,46%)	–	3 (10%)	1 (7,14%)	–
<i>Всего</i>	151 (72,25%)	58 (27,75%)	34 (57,63%)	25 (42,37%)	8 (26,67%)	22 (73,33%)	5 (35,71%)	9 (64,28%)
<i>Итого</i>	209 (100%)		59 (100%)		30 (100%)		14 (100%)	

в равной мере мог служить источником формирования поднадкостничного абсцесса. Эти данные в таблицу не включали.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что в результате проведенной работы:

- была установлена на современном этапе частота встречаемости периостита челюстей в структуре гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области;

- показаны основные причины развития заболевания в разных возрастных группах в зависимости от возраста и пола пациента;

- изучена локализация, частота встречаемости, а также топическая диагностика воспалительного

процесса при остром периостите челюстей у взрослых людей разных возрастных групп;

- отмечены особенности клинического течения одонтогенного периостита у лиц пожилого и старческого возраста.

Полученные сведения позволяют прогнозировать развитие одонтогенного периостита челюстей, а также оценить тяжесть его течения с учетом пола и возраста пациентов.

Литература

1. Вахромеева Е. Н. Клинико-лабораторная оценка и особенности течения верхушечного периодонтита у пациентов старших возрастных групп: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.

2. *Гайворонский И. В.* Нормальная анатомия человека: Учеб. для мед. вузов. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. С. 80–82.
3. *Гук А. С.* Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области // В кн.: Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: Рук. для врачей / Под ред. А. К. Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2007. С. 11–59.
4. *Игнатов М. Ю.* Роль иммунных и аутоиммунных механизмов в развитии гнойного периостита челюстей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2010.
5. *Кравченко В. В., Лещенко И. Г.* Диагностика и лечение гнойной стоматологической инфекции. Самара: Перспектива, 2003. С. 25–44.
6. *Миш К. Е.* Ортопедическое лечение с опорой на денальные имплантаты (пер. с англ.). М.: Рид Элсивер, 2010.
7. *Робустова Т. Г.* Одонтогенные воспалительные заболевания: Рук. для врачей / Под ред. Т. Г. Робустовой. М.: Медицина, 2006.
8. *Тимофеев А. А.* Основы челюстно-лицевой хирургии: Учеб. пособие. М.: МИА, 2007. С. 215–231.
9. *Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Национальное руководство / Под ред. А. А. Кулакова и др.* М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 304–312.
10. *Чижов Ю. В.* Клинико-статистический анализ заболеваний зубов и тканей полости рта и обоснование системы стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста // В сб.: Современные проблемы стоматологии: пути решения / Под ред. проф. А. В. Цимбалитова. СПб., 2008. С. 221–230.
11. *Шалаев О. Ю.* Методологические подходы к рациональному управлению процессом диагностики и лечения стоматологических заболеваний и их осложнений: Автореф. дис. докт. мед. наук. Воронеж, 2008.
12. *Шулович О. Л.* Острый одонтогенный периостит: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1969.
13. *Яременко А. И.* Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп (клинико-экспертное исследование): Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2007.
14. *Jacobson H. L., Baumgartner J. C., Marshall J. G.* Proliferative periostitis of Garré: Report of a case // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endodont.* 2002. № 94 (1). P. 111–114.
15. *Kawai T., Murakami S., Sakuda M.* Radiographic investigation of mandibular periostitis ossificans in 55 cases // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endodont.* 1996. Vol. 82. P. 704–712.
16. *Lew D. P., Waldvogel F. A.* Osteomyelitis // *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 369.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 281–287

M. I. Muzikin¹, A. K. Jordanishvili², G. A. Ryzhak¹

**FEATURES OF CLINICAL FLOW OF ODONTOGENIC PERIOSTITIS OF MAXILLA AND JAW
IN THE PEOPLE OF DIFFERENT AGE**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: galina@gerontology.ru; ² Military Medical Academy, 47 Zagorodny pr., St. Petersburg 198013

This article presents the results of medical reports retrospective analysis of 605 patients that came to multisectoral maxillofacial hospital with acute odontogenic periostitis of maxilla and jaw by emergency or according to urgent indications in 2008–2011. The age-related features of prevalence and principal reasons of development and clinical aspects of localization of odontogenic periostitis of maxilla and jaw within the people of different age are shown.

Key words: gerontostomatology, odontogenic periostitis of maxilla and jaw, age-related features of stomatological diseases, chronic periostitis, acute periostitis, odontogenic pathology

Е. В. Филиппова

ЛЕЧЕНИЕ ХИМИОМУКОЗИТА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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

Проведено наблюдение за медицинской реабилитацией 22 пациентов пожилого и старческого возраста с химиомукозитом, сочетающимся с медикаментозной сиаладенопатией, которые возникли после комбинированного лечения злокачественных новообразований орофарингеальной зоны. Показано, что включение в общепринятую схему лечения химиомукозита пептидного биорегулятора Везуген и биологически активной добавки Альгиклам способствует повышению эффективности лечения больных данной категории.

Ключевые слова: химиомукозит, геронтостоматология, сиаладенопатия, химиотерапия, стоматиты, ксеростомия, эстеziометрия, электрогустометрия, пептидные биорегуляторы, биокорректоры питания

В настоящее время, говоря об эффекте химиотерапии злокачественных опухолей орофарингеальной зоны, до сих пор считают, что её изолированное применение дает невысокий лечебный эффект. Однако химиотерапия приобретает большое значение, когда необходимо быстро уменьшить опухоль и тем самым снять болевой синдром, obturацию дыхательных путей и глотки, чтобы улучшить состояние больного для проведения хирургического лечения и лучевой терапии. Сохраняется использование химиотерапии как паллиативного лечения при распространенных процессах и неэффективности других методов лечения у онкостоматологических и ЛОР-больных, а также как поддерживающее лечение после радикальных операций и лучевой терапии [5]. При моно- или полихимиотерапии отмечают нарушение работы многих внутренних органов и систем [4]. Страдает и полость рта. У таких пациентов часто возникает химиомукозит, который, как и радиомукозит, сопровождается ксеростомией из-за развития медикаментозной сиаладенопатии и болевым синдромом. Эти факторы весьма затрудняют прием пищи и значительно ухудшают качество жизни онкостоматологических больных.

Задача настоящего исследования — совершенствование методов лечения химиомукозита, соче-

тающегося с медикаментозной сиаладенопатией, у людей пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 22 пациента 62–77 лет (11 мужчин и 11 женщин), страдающих химиомукозитом и медикаментозной сиаладенопатией, которые возникли у них после комбинированного лечения (хирургическое и химиотерапевтическое) новообразований орофарингеальной зоны. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 9 человек, которым проводили общепринятые лечебно-профилактические меры: профессиональную контролируемую гигиену полости рта по методике Военно-медицинской академии [2], санацию полости рта (при несанированной полости рта), удаление разрушенных зубов и их корней, а также зубов с III степенью подвижности; для индивидуальной гигиены полости рта рекомендована зубная щетка с мягкой щетиной, исключалось использование флосс, а также частые полоскания полости рта антисептическими растворами (фурацилин 1:5000) или отварами трав (ромашка, шалфей). Больным рекомендовали перед приемом пищи обезболивающие препараты (лидокаин 5% гель), а после антисептической обработки полости рта — кератопластические средства (Солкосерил). При жалобах на сухость в полости рта рекомендовали частые полоскания кипяченой водой или использование заменителей слюны (OralBalance).

У 13 пациентов, которые вошли во 2-ю (основную) группу, дополнительно к общепринятой терапии назначали пептидный биорегулятор Везуген перорально во время еды по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 мес и таблетированный препарат для биокоррекции питания «Альгиклам» по 2 штуки 3 раза в день, а также препарат «Лесмин» по 1 штуке в день в течение месяца. При использовании пептидного биорегулятора Везугена рассчитывали на

улучшение гемомикроциркуляции крови в слизистой оболочке полости рта и языка (СОПРиЯ) и губах. Биоактивный комплекс Лесмин применяли как источник витаминов А, Е, К и фитостероидов, которые необходимы для нормальной функции СОПРиЯ, а также слюнных желез. Биокорректор питания Альгиклам использовали как источник йода, необходимого для нормализации слюноотделения, а также альгината кальция, необходимого для нормализации функции органов и тканей пищеварительного тракта. Для местного применения у пациентов основной группы также использовали гель «Vivax», обладающий противовоспалительным свойством и ускоряющий процессы регенерации тканей. Гелем «Vivax» обрабатывали СОПР до 3 раз в день и рекомендовали не принимать пищу в течение 1 ч. Через 6 мес курс Альгиклама, Лесмина и Везугена повторяли. Для изучения возрастных функциональных изменений состояния СОПРиЯ использовали методы исследования ее болевой чувствительности, определения порога вкусовой чувствительности языка, электрогустометрию.

Для определения порога болевой чувствительности СОПР использовали эстезиометр конструкции ЦНИИ «Электроприбор» (диаметром щупа — 1 мм) и методику М. Г. Гатамова (1994). Порог болевой чувствительности определяли в области переходной складки на уровне 1.2 и 2.2 зубов. Исследование порога возбуждения вкусовых анализаторов языка выполняли с помощью методики раздражения вкусовых рецепторов (грибовидные сосочки) постоянным микротоком от стоматологического аппарата для гальванизации (при диаметре электрода 1 мм) с регистрацией минимальной силы тока [3].

Больных с химиомукозитом наблюдали в течение года. Оценивали эффективность лечебно-профилактических мер до лечения, через 1, 6 и 12 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение

У 22 пациентов, страдающих химиомукозитом, комбинированное лечение новообразований заключалось в сочетании операции и химиотерапии, для которой применяли метотрексат и блеомицин. Через 1 мес от начала лечебно-профилактических мер 5 (55,6%) больных 1-й (контрольной) группы, как и прежде, предъявляли жалобы на сухость в полости рта, болезненность СОПР, губ, языка и нёба при приеме пищи, особенно кислой. При

объективном осмотре полости рта определяли сохранение легкой гиперемии СОПРиЯ, помутнение эпителия, а также сухость всех СОПРиЯ, губ. Эрозий и язв не диагностировали. Клиническая картина стоматита была схожа с радиомукозитом. При объективном обследовании СОПР существенных изменений в показателях электрогустометрии и эстезиометрии не отмечено (рис. 1, 2). Не было выявлено существенных изменений и в показателе порога вкусовой чувствительности языка (таблица).

Спустя 6 мес от начала лечения у пациентов 1-й группы жалобы на ксеростомию сохранялись. При осмотре выявили, что несколько уменьшилась гиперемия СОПРиЯ, хотя слизистая оболочка полости рта по-прежнему была сухой. Показатели эстезиометрии не изменились (см. рис. 1), несколько улучшились показатели электрогустометрии (см. рис. 2).

Спустя год от начала лечения лишь у 3 (33%) пациентов 1-й (контрольной) группы сохранялись жалобы на ксеростомию. В то же время, при осмотре выявили, что легкая гиперемия СОПР сохранялась, у трех человек СОПРиЯ по-прежнему была сухой. Показатели эстезиометрии, электрогустометрии несколько улучшились ($p > 0,05$). Порог вкусовой чувствительности языка незначительно

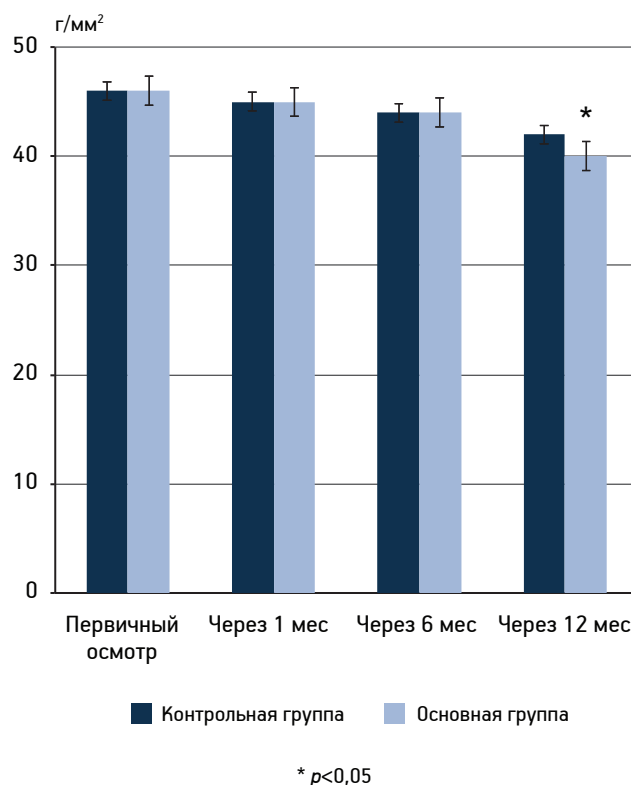


Рис. 1. Динамика показателей эстезиометрии в процессе лечения, $X \pm t$

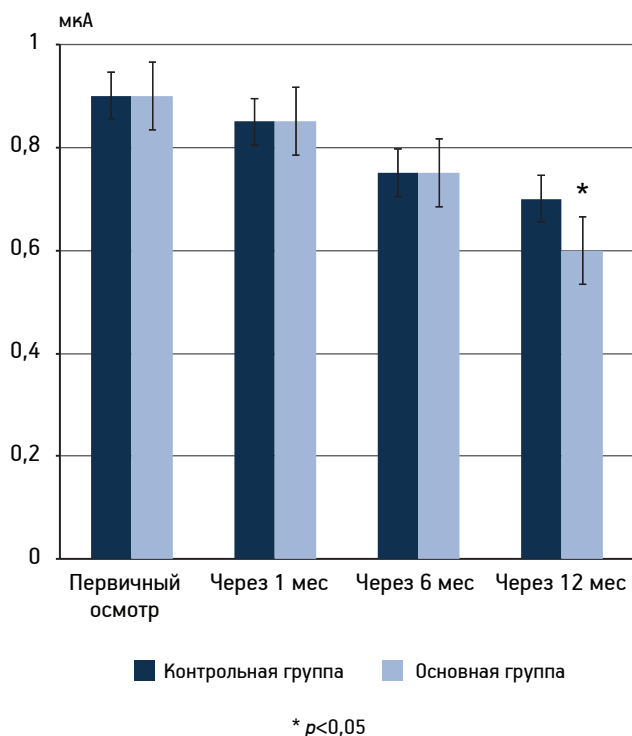


Рис. 2. Динамика показателей электрогустометрии в процессе лечения, $X \pm m$

Порог вкусовой чувствительности языка у пациентов через 1 год от начала лечения, % ($X \pm m$)

Характер раздражителя	Норма	Контрольная группа	Основная группа
Сладкий	0,25–1,25	2,12±0,15	1,93±0,17*
Соленый	0,25–1,25	1,19±0,09	1,14±0,11*
Кислый	0,05–1,25	1,71±0,14	1,42±0,17*
Горький	0,0001–0,003	0,0007±0,00027	0,00036±0,0004*

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

снижился (см. таблицу). Таким образом, при общепринятом лечении онкостоматологических больных, перенесших комбинированное лечение опухолей ротоглотки и страдающих химиомукозитом, существенных изменений в состоянии СОПРиЯ не произошло. Это снижало качество их жизни, так как в связи с сохраняющимся болевым синдромом во время приема пищи из-за сухости в полости рта пациентам постоянно приходилось прибегать к полосканию рта или использованию искусственной слюны.

После проведения курса химиотерапии (через 1 мес от начала лечебно-профилактических мер) у больных 2-й (основной) группы выявлены существенные отличия в состоянии СОПР. У 4 больных (30,8 %) также выявлены жалобы на сухость

в полости рта, болезненность СОПР, особенно при приеме пищи. У них сохранялась гиперемия СОПРиЯ, помутнение эпителия, а также сухость всех СОПРиЯ, губ. Эрозий и язв не диагностировали. При объективном обследовании была выявлена незначительная положительная динамика в показателях электрогустометрии и эстезиометрии (см. рис. 1, 2). Спустя 6 мес от начала лечения только 2 пациента (15,4 %) 2-й группы предъявляли жалобы на ксеростомию, которая у них за период лечения несколько уменьшилась. При осмотре выявили, что СОПРиЯ розовая, слабо увлажненная, местами складчатая. Показатели эстезиометрии снизились, а показатели электрогустометрии улучшились. Спустя год от начала лечения лишь у 1 (7,7 %) пациента 2-й группы из 13 сохранялись жалобы на периодически возникающее чувство сухости в полости рта. В то же время, при осмотре полости рта слизистая оболочка была розовой, слегка увлажненной, в том числе у пациента, предъявляющего жалобы на ксеростомию. Показатели эстезиометрии, электрогустометрии уменьшились, порог вкусовой чувствительности языка достоверно снизился (см. таблицу). Поэтому можно считать, что предложенные лечебно-профилактические процедуры к общепринятому лечению при химиомукозите положительно влияли на течение патологического процесса.

Заключение

Таким образом, предложенный комплекс лечебно-профилактических мер в дополнение к общепринятому лечению, а также применение биологически активных препаратов «Альгикам» и «Лесмин», пептидного биорегулятора Везуген и геля «Vivax» у онкостоматологических больных, перенесших комбинированное лечение опухолей ротоглотки и страдающих химиомукозитом и медикаментозной сиаладенопатией, позволил улучшить состояние слизистой оболочки полости рта и языка, купировать явления химиомукозита и, тем самым, повысить качество их жизни. Они могли безболезненно принимать пищу и редко прибегали к полосканию полости рта или использованию искусственной слюны.

Литература

1. Гатамов М. Г. Клинические особенности врачебной тактики, планирование и проведение ортопедического лечения пациентов с учетом их психической характеристики: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1994.

2. Иорданишвили А. К., Ковалевский А. М. Методические рекомендации по проведению мероприятий по профессиональной контролируемой гигиене полости рта // Клинический имплантологический журнал. 1999. № 1 (8). С. 36-39.

3. Калинин В. И. Влияние проникающей радиации на состояние вкусовой чувствительности больных с опухолями челюстно-лицевой локализации // В сб.: Опухоли челюстно-лицевой локализации. Л.: Медицина, 1982. С. 69-71.

4. Копыл О. А., Гайкова О. А., Гриненко О. А. и др. Возрастные изменения и заболевания слизистой оболочки полости рта. СПб.: Мед. информ.-аналит. центр, 2011.

5. Ткаченко Т. Б. Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта и губ: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 288-291

E. V. Filippova

TREATMENT OF CHEMICAL STOMATITIS IN PEOPLE OF ADVANCED AND SENILE AGE

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: filippov.vad@mail.ru

The author presents the results of the surveillance of medical rehabilitation of 22 elderly patients suffering from chemical stomatitis combined with medication sialadenopathys that occurred after combined treatment of malignant tumors of oropharyngeal area. It is shown that the inclusion in the conventional regimen chemical stomatitis peptide bioregulator Vezugen and dietary supplement Algiklam enhances the effectiveness of the treatment gerontostomatologic patients suffering from chemical stomatitis combined with medication sialadenopathys.

Key words: *chemical stomatitis, gerontostomatology, sialadenopathy, chemotherapy, stomatitis, dry mouth, esthesiometry, elektrogustometry, peptide bioregulators, biocorrectors supply*

К. В. Китачёв¹, А. Б. Сазонов¹, К. Л. Козлов¹, К. Ю. Петров¹, А. С. Слюсарев¹,
Е. В. Седова²

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНОГО ПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ Первая клиника хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: kitachov@mail.ru; ² КардиоКлиника, 196105 Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 25

Среди нозологических форм хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей ведущую роль имеет атеросклероз, на долю которого приходится до 80–90% случаев. При развитии атеросклероза происходит нарушение процесса саморегуляции функций сосудистой стенки, коррекция которых может быть осуществлена восполнением недостающих эндогенных пептидов. Цель работы — оценка эффективности применения вазоактивного трипептида препарата «Везуген» у больных, оперированных по поводу облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Изучены результаты хирургического лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у 41 пациента. Проведен сравнительный анализ клинических и инструментальных показателей кровотока в нижних конечностях до и после курса монотерапии препаратом. Установлено, что кровоток в нижних конечностях после курсового лечения Везугеном достоверно улучшается как по клинической картине, так и по объективным показателям.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, хроническая артериальная недостаточность, ишемия нижних конечностей, вазоактивный пептид, Везуген

Хорошо известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклерозом, чрезвычайно широко распространены и являются наиболее частой причиной смерти [1, 2, 6, 8, 13]. При этом в возрасте 60 лет и старше заболеваемость окклюзирующей патологией периферических артерий достигает почти 20%. Значительно чаще (в 3–4 раза) встречаются субклинические формы облитерирующего атеросклероза нижних конечностей [1, 8, 13].

Многочисленными исследованиями доказано, что при артериальной гипертензии, хронической недостаточности кровообращения, сахарном диабете и других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе болезнях периферических сосудов, имеет место нарушение функции эндотелия. Под

воздействием факторов риска, в особенности при гипертензии и диабете, ускоряется обновление внутреннего слоя сосудистой стенки. Несмотря на это, вновь образовавшиеся клетки дисфункциональны. Восстановление и потенцирование эндотелиальной функции предотвращает развитие атеросклероза, что приводит к снижению частоты осложнений.

Установлено, что одной из наиболее важных регуляторных функций эндогенных пептидов (глютамин, карнозин и его производные, нейропептиды) является ограничение чрезмерной активации свободнорадикальных процессов и поддержание способности системы антиоксидантной защиты противодействовать окислительным реакциям, развивающимся в организме при патологических процессах, действии неблагоприятных факторов внешней среды и старении [7, 11, 12, 14]. Соединения пептидной природы могут осуществлять свои функции на уровне межклеточного взаимодействия генома и структурно-функциональных элементов нейроиммунэндокринной регуляции [7, 10, 11, 12]. Механизмы действия регуляторных пептидов до настоящего времени объясняют с позиций существования пептидного каскада, сформулированных в гипотезе об их функциональном континууме [4, 10, 14].

Принципиально важным в формировании представлений о пептидной регуляции механизмов старения является исследование соединений с установленной структурой. Это позволило глубоко изучить механизм их действия и создать на их основе новый класс геронтопротекторов, предназначенных для оптимизации функций основных систем организма и получивших общее название цитогены [3, 10].

В эксперименте *in vivo*, а затем и при клинических исследованиях доказана способность комплекса вазоактивного трипептида препарата

«Везуген» оказывать специфическое действие на клетки тканей сосудистой стенки, снижать уровень их спонтанной гибели, стимулировать регенеративные процессы эндотелия. Это позволило предположить эффективность Везугена для восстановления функции сосудистой стенки при атеросклерозе и других облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей [3, 10, 14].

Материалы и методы

Нами был обследован 41 пациент с разными формами хронической артериальной ишемии нижних конечностей, обусловленной облитерирующими поражениями артерий. Все больные оперированы в Первой клинике хирургии им. П. А. Куприянова ВМА в период с января 2009 по июль 2010 г. При первичной госпитализации в течение 7 сут после операции все пациенты получали идентичную реологическую, дезагрегантную и гастропротективную терапию, которая завершалась к моменту выписки из стационара. По прошествии 6 мес и более после операции пациентам назначали терапию препаратом «Везуген» в течение 1 мес в дозировке 200 мкг/сут.

Были выделены две группы пациентов: 1-я (контрольная) — 15 пациентов (мужчины) 65–80 лет, которым в период наблюдения специфическую терапию не назначали; 2-я (основная) — 26 больных (мужчины) 65–82 лет, которым в качестве монотерапии в отдаленном послеоперационном периоде назначен курс Везугена в течение 1 мес. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, относились к старшим возрастным группам — пожилой (60–74 года) и старческой (75–89 лет) по классификации ВОЗ.

Критериями отбора пациентов к применению Везугена являлись: ИБ степень ишемии (дистанция безболевой ходьбы — 50–200 м, лодыжечно-плечевой индекс 0,45–0,7), а также временной интервал не менее полугода с момента операции или курса консервативной терапии. Такой срок выбран не случайно: в выписной справке, выдаваемой на руки пациенту, рекомендовано проводить курсы ангиотропной и реологической терапии каждые 6 мес. В исследование вошли пациенты, которым такой курс в ближайшее время не проводили и, таким образом, были максимально исключены положительные эффекты назначенных ранее препаратов.

Критерием исключения послужило наличие критической ишемии нижних конечностей (боли в

покое, некротические изменения дистальных сегментов конечности, синдром эндогенной интоксикации), поскольку указанные симптомы являлись показанием к срочному хирургическому лечению.

Для контроля эффективности лечения были выбраны изменения дистанции безболевой ходьбы (тредмил-тест), лодыжечно-плечевого индекса, пульсового индекса и индекса периферического сопротивления в артериях нижних конечностей.

Во время первичной госпитализации перед оперативным вмешательством все пациенты обследованы по разработанной в клинике комплексной программе, включавшей исследование объективного статуса, обязательные лабораторные и инструментальные, а также дополнительные специальные методы диагностики. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, по итогам которого все больные имели разные сочетания сопутствующей соматической патологии в стадии компенсации и субкомпенсации. При анализе встречаемости атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов отмечена достоверно большая частота поражения коронарных артерий (более 80%), наличие сахарного диабета (более 20%). Артериальная гипертензия, как фактор риска облитерирующих заболеваний нижних конечностей, встретилась в подавляющем большинстве случаев (90% и выше). Вовлечение в атеросклеротический процесс магистральных артерий головного мозга выявлено более чем в 12% наблюдений.

Таким образом, для пациентов старше 60 лет, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, характерны генерализованные формы атеросклероза с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов и связанная с ними гипертоническая болезнь, а также разные степени нарушения толерантности к глюкозе.

Результаты и обсуждение

Динамика дистанции безболевой ходьбы

Результаты сравнительного анализа клинических проявлений хронической артериальной ишемии (дистанции безболевой ходьбы в метрах) в исследуемых группах представлены на *рис. 1*.

У пациентов, принимавших Везуген в течение месяца, дистанция безболевой ходьбы увеличилась более чем на 110 м, в то время как у больных контрольной группы изменение этого показателя составило 22 м (различия статистически значимы).

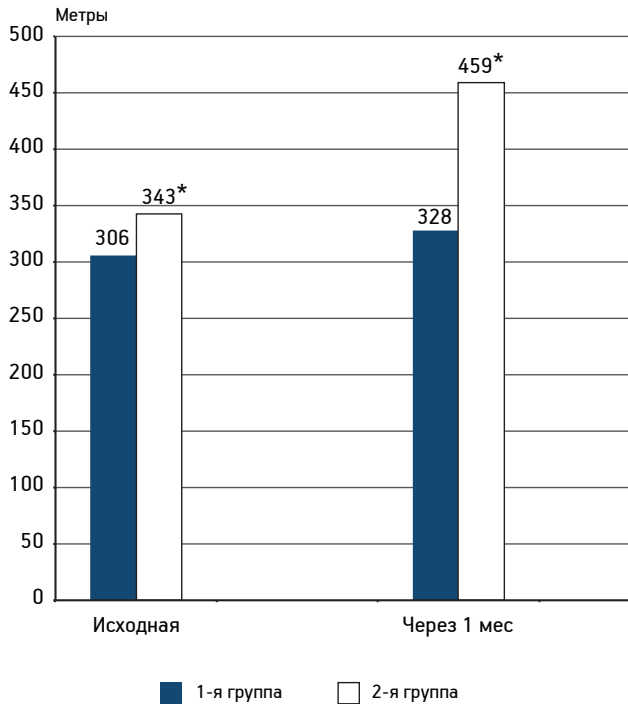


Рис. 1. Динамика дистанции безболевого ходьбы у пациентов обеих групп, корреляция значима ($r=0,95$)
* $p<0,001$ по сравнению с показателем в контрольной группе

Клинические данные подтверждаются и изменением инструментальных показателей. Так, выявлена положительная динамика лодыжечно-плечевого индекса (рис. 2), пульсового индекса и индекса периферического сопротивления в артериях нижних конечностей (таблица), однако выявленные различия последних двух показателей оказались статистически незначимы.

Таким образом, у больных основной группы через месяц произошла смена степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей с IIa на I по классификации Покровского—Фонтейна, а у больных контрольной группы — осталась на уровне послеоперационной (различия статистически значимы).

По всей вероятности, малое число наблюдений не позволило нам сформировать гипотезу о нормальности распределения представленных в

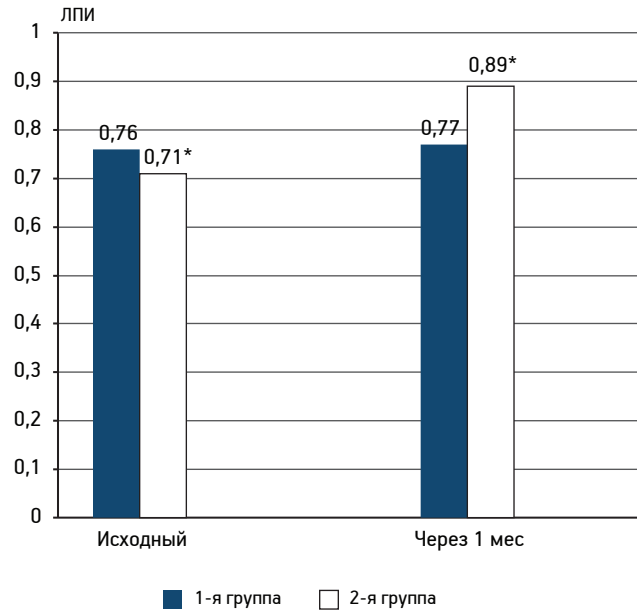


Рис. 2. Динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов обеих групп, корреляция значима ($r=0,97$),
* $p<0,001$ — достоверность различий высокая

таблице данных. Тем не менее, тенденция к положительному результату открывает перспективы для дальнейших исследований с привлечением большего числа пациентов.

Большинство авторов в последние годы отмечают увеличение группы населения преклонного возраста, качество и продолжительность жизни которых в подавляющем большинстве случаев зависит от объема и адекватности предоставляемой медицинской помощи. В связи с этим, насущной проблемой общества, семьи и самого больного становится грамотный и индивидуально обоснованный подход к лечению, особенно с перспективой возвращения пациента к условиям домашнего проживания [1, 2].

У больных с хронической ишемией нижних конечностей прогрессирование заболевания сопровождается длительной социальной дезадаптацией, приводящей к снижению качества жизни, несмотря на проводимое консервативное лечение и психологическую поддержку медицинского персонала

Динамика лодыжечно-плечевого индекса у пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа (основная)		2-я группа (контрольная)	
	исходный	после курса терапии Везугеном	исходный	через 1 мес
Пульсовой индекс	2,13±0,18	2,11±0,21	2,22±0,16	2,03±0,17
Индекс периферического сопротивления	0,19±0,03	0,19±0,02	0,18±0,02	0,15±0,02

Примечание. Корреляция значима ($r=0,99$), различия недостоверны ($p>0,4$)

и родственников. Ампутация на уровне голени или бедра всегда приводит к потере самостоятельности и к необходимости посторонней помощи даже в домашних условиях.

Своевременное использование активной хирургической тактики положительно влияет на ближайшие перспективы и отдаленный прогноз сохранения конечности и купирование симптомов хронической артериальной недостаточности. Однако даже удачно выполненная операция не гарантирует пациенту исчезновения «перемежающейся хромоты» и прекращения прогрессирования заболевания в проксимальных и дистальных по отношению к эксплантату участках артерии [2, 5, 6, 8].

Становится очевидным, что в хирургии магистральных артерий очень важное место занимают фармакологические методы лечения хронической ишемии нижних конечностей, которые могут повысить эффективность лечения и приостановить дальнейшее развитие заболевания [8, 13, 14]. Все это диктует необходимость поиска новых, эффективных и безопасных методов лекарственной терапии хронической ишемии нижних конечностей [1, 2, 5].

Принципами лекарственной терапии должны быть ее непрерывность, дифференцированный подход с учетом нозологической формы и стадии заболевания, а также комплексность лечения с использованием всего арсенала лечебных воздействий (фармакотерапия, санаторно-курортное лечение, физиотерапия, соблюдение диеты, лечебная физкультура).

Новым подходом к проблеме профилактики и лечения возрастных заболеваний является биорегулирующая терапия, которая основана на применении пептидных регуляторов, аналогичных эндогенным [4, 7, 9, 10].

Настоящее исследование было предпринято для определения эффективности Везугена в клинической практике применительно к больным старших возрастных групп с патологией артерий нижних конечностей. Полученные результаты могут оказаться весьма полезными в более глубоком изучении влияния пептидных биорегуляторов на состояние артериальной стенки, что в дальнейшем открывает перспективы для включения их в стандартные схемы ангиотропной терапии.

Выводы

Применение трипептида препарата «Везуген» курсом в течение 1 мес у больных с хронической

ишемией нижних конечностей позволяет увеличить дистанцию безболевого ходьбы в полтора раза, что подтверждается приростом ультразвуковых характеристик кровотока в нижних конечностях. В большинстве случаев это соответствует изменению степени хронической артериальной недостаточности на более легкую. Вазоактивный пептидный комплекс Везуген можно рассматривать как перспективное средство для профилактики и лечения возрастной патологии сосудистой системы. Включение препарата в комплекс терапии после открытых и рентгенэндоваскулярных хирургических вмешательств на артериальной системе позволяет улучшить результаты лечения пациентов старших возрастных групп.

Поиск и внедрение новых препаратов, дополняющих многообразие консервативных методов терапевтического лечения и послеоперационной фармакологической поддержки пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, представляются весьма перспективным направлением ангиологии и сосудистой хирургии.

Литература

1. Абалмасов К. Г., Бузиашвили Ю. И., Папоян С. А., Морозов К. М. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.* 2004. № 2. С. 8–12.
2. Василевский В. П. Критическая ишемия нижних конечностей (коррекция регионарного кровотока и метаболических нарушений): Дис. канд. мед. наук (14.00.27). Гродно, 1997.
3. Козина Л. С., Арутюнян А. В. Экспериментальное изучение влияния геропротекторных пептидов эпифиза на антиоксидантную систему: Материалы науч.-практич. конф. «Пожилой больной» (М., 2006) // *Клин. геронтол.* Т. 12. № 9. С. 88.
4. Козина Л. С., Арутюнян А. В., Стволинский С. Л. Исследование антиоксидантных свойств коротких пептидов в модельных экспериментах in vitro // В сб.: V Национальная науч.-практич. конф. с междунар. участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 18–22 сент. 2007 г.). Смоленск, 2007. С. 334–335.
5. Лыткин М. И., Перегудов И. Г. Отдаленные результаты реконструктивных операций на брюшной аорте и подвздошных артериях // *Кардиология.* 1981. № 2. С. 55–58.
6. Покровский А. В., Акчуринов Р. С., Белов Ю. В. Российский консенсус. Рекомендательные стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. М.–Казань, 2001.
7. Рыжак Г. А., Коновалов С. С. Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. СПб.: Прайм-Еврознак, 2004.
8. Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997.
9. Тутельян В. А., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // *Бюл. экспер. биол.* 2003. Т. 135. № 1. С. 4–10.
10. Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Механизмы геропротекторного действия пептидов // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. № 1. С. 4–10.

11. Ciuffetti G., Santambrogio L., Lombardini R. Pentoxifylline inhibits free radical generation in call ischemia /16th World Congress of the International Union of Angiology. Abstract book. Paris, 1992. P. 324.

12. Grinburg G. B., Hunt T. K. The proliferative response in vitro of vascular endothelial and smooth muscle cells exposed to wound fluids and macrophages // J. cell. Physiol. 1978. Vol. 97. P. 353–360.

13. Norman P. E., Eikelboom J. W., Hankey G. J. Peripheral arterial disease prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications // MJA. 2004. Vol. 181. № 3. P. 150–154.

14. Packard R. R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. 2008. Vol. 54. № 1. P. 24–38.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 292–296

K. V. Kitachov¹, A. B. Sazonov¹, K. L. Kozlov¹, K. Yu. Petrov¹, A. S. Slusarev¹, E. V. Sedova²

THE ROLE OF VASOACTIVE PEPTID IN LOWER LIMBS CHRONIC ARTERIAL INSUFFICIENCY TREATMENT

¹ 1st Clinic for surgery doctors improvement of S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Acad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: kitachov@mail.ru; ² Cardioclinic, 25 ul. Kuznetsovskaya, St. Petersburg 196105

Atherosclerosis has lead to lower limbs chronic occlusive arterial disease in 80–90% of cases. The progress of atherosclerosis is vascular wall self-regulation process violation, and its correction can be made by completion of missing endogenous peptides. Objective: assessment of the possibility to use the vasoactive peptid of Vezugen as monotherapy in patients underwent surgery for chronic lower limbs ischemia. The results of surgical treatment of lower limbs chronic arterial insufficiency in 41 patients were studied. A comparative analysis of clinical and ultrasonic parameters of blood flow in the lower limbs before and after monotherapy was undertaken. Results: Blood flow in the lower limbs after treatment by Vezugen monotherapy significantly improves both on clinical and on the ultrasonic parameters.

Key words: *elderly and senile age, chronic arterial insufficiency, lower limb ischemia, vasoactive peptid, Vezugen*

О. В. Коркушко¹, В. П. Чижова¹, В. Б. Шатило¹, В. Х. Хавинсон²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕТРАПЕПТИДА ПАНКРАГЕН ФОРТЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С ПРЕДИАБЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

¹ Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва Национальной АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

Целью исследования явилось изучение эффективности пептидного препарата «Панкраген форте» у пожилых людей с преддиабетическим нарушением углеводного обмена. Обследованы 150 практически здоровых людей разного возраста, в том числе 39 молодых людей (20–39 лет), 42 — среднего возраста (40–59 лет), 69 — пожилого возраста (60 лет и старше). В результате скринингового обследования 69 пожилых людей были отобраны 12 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, которые для коррекции нарушения углеводного обмена получали Панкраген форте по следующей схеме: 500 мкг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 4 нед. Всем включенным обследованным был определен показатель гликозилированного гемоглобина, проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением концентрации глюкозы и инсулина в плазме венозной крови натощак и через 30, 60, 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы. Уровень проинсулина определяли в плазме венозной крови натощак и на 30-й минуте ОГТТ. Также рассчитывали индекс инсулинрезистентности (НОМА-IR), индекс чувствительности к инсулину (Matsuda index) и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы (НОМА-% β). В работе показано, что с возрастом увеличивается частота развития нарушений углеводного обмена. У половины людей пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе применение Панкрагена форте привело к существенному снижению концентрации глюкозы в плазме крови при проведении стандартного ОГТТ, что свидетельствует о нормализующем влиянии пептидного препарата на углеводный обмен. Это сочетается с улучшением липидного состава сыворотки крови, функционального состояния эндотелия, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов. Применение пептидного препарата «Панкраген форте» является перспективным направлением коррекции преддиабетического нарушения углеводного обмена у людей пожилого возраста.

Ключевые слова: пептиды, Панкраген форте, преддиабетические состояния, сахарный диабет 2-го типа, стандартный оральный глюкозотолерантный тест, НОМА-IR, НОМА-% β , Matsuda index, пожилой возраст, липидограмма, агрегация тромбоцитов

Во многих исследованиях последних лет установлено увеличение частоты и выраженности нарушений углеводного обмена с возрастом [1, 20, 42, 45]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа является важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. Около 4–6 % жителей планеты болеют СД, большинство из которых (85–90 %) имеют СД 2-го типа. Согласно данным официальной статистики 2007 г., средняя распространенность СД 2-го типа в мире составляла 6 %, абсолютное число больных СД 2-го типа — 246 млн [2, 3, 4, 6, 12]. На Украине, по данным статистического отдела Министерства здравоохранения Украины, в 2003 г. распространенность СД составила 1,96 %, однако предполагается, что каждый второй случай СД оставался нераспознанным. Ежегодный прирост больных диабетом на Украине (согласно данным проведенного с 2004 по 2009 г. исследования) составляет 50–60 тыс. человек. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных СД 2-го типа до 300 млн человек [48]. Рост заболеваемости СД 2-го типа имеет еще более выраженную тенденцию у людей пожилого возраста. По данным 3-го пересмотра Национального регистра здоровья США (NHANES III), распространенность СД 2-го типа составляет около 8 % в возрасте 60 лет и достигает максимальных значений (22–24 %) в возрасте старше 80 лет.

В пожилом и старческом возрасте увеличивается частота выявления не только СД 2-го типа, но и преддиабетических нарушений углеводного обмена. Термин «преддиабет» объединяет такие нарушения, как изолированная гликемия натощак (ИГН — уровень глюкозы в плазме 6,1–6,9 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ — уровень глюкозы в плазме через 2 ч после приема 75 г глюкозы 7,9–11,0 ммоль/л), а также их сочетание. По данным обзора McMaster, относительный риск развития СД 2-го типа у человека

с НТГ в 6 раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе (и в 12 раз выше при сочетании НТГ и ИГН) [40]. НТГ встречается в два раза чаще, чем нарушение гликемии натощак, и составляет 10–25 % среди взрослого населения западных стран. По данным ВОЗ (2002), предполагается, что к 2025 г. резко возрастет (вдвое) не только число больных СД 2-го типа, но и число больных с НТГ, или преддиабетом [27].

В свою очередь, у лиц с НТГ относительный риск общей смертности в 1,48 раза выше, чем у здоровых людей без нее, причем относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий повышается в 1,66 раза [40]. Также, по данным McMaster, риск развития СД 2-го типа при наличии ИГН в 4,7 раза выше, чем при нормальной толерантности к глюкозе (табл. 1) [22, 40, 47]. По данным Международной федерации диабета, в мире около 314 млн человек имеют преддиабетические нарушения углеводного обмена (ИГН и/или НТГ), через 20 лет число таких лиц увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек.

По нашим данным, ИГН (5,6–6,9 ммоль/л) встречается у 30,4 % людей среднего возраста и у 43,5 % пожилых [9]. Частота выявления НТГ увеличивается от 8,8 % у мужчин и 11 % у женщин среднего возраста до 24,3 % у мужчин и 34,7 % у женщин старше 85 лет [44]. У 5 % пациентов с НТГ в течение года развивается СД 2-го типа [21]. Преддиабетические состояния ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [26], то есть повышение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже на преддиабетическом уровне гликемии [5, 22, 23, 28, 46].

Следует отметить, что длительное время преддиабетические нарушения углеводного обмена остаются нераспознанными и протекают без клинических симптомов. В то же время, известно, что повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (6,1–6,9 ммоль/л) также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний

[34, 35, 37]. Еще более значимым для прогноза является постпрандиальный уровень гликемии. Так, в исследовании DECODE, продолжавшемся в течение 10 лет с участием 25 000 пациентов, была выявлена корреляция между уровнем глюкозы в крови через 2 ч после еды и показателем смертности [19, 24]. Повышение постпрандиальной гликемии более 8–9 ммоль/л сопровождалось увеличением риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2 раза, а при уровне гликемии более 14 ммоль/л — в 3 раза.

В метаанализе [38], который включал 38 исследований, охвативших 172 934 мужчины и 44 216 женщин, показано, что у лиц с высокими значениями постпрандиальной гликемии (150–194 мг/дл) риск сердечно-сосудистых заболеваний на 27 % выше, чем у людей с незначительным повышением уровня глюкозы после углеводной нагрузки (69–107 мг/дл). Гипергликемия повышает риск сердечно-сосудистых болезней, в первую очередь у женщин (на 56 %) и, в меньшей степени, у мужчин (на 24 %).

Особая роль в развитии нарушений углеводного обмена принадлежит состоянию инсулинрезистентности, которое сопряжено с развитием компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). ГИ нарастает по мере снижения чувствительности тканей к инсулину, она является фактором риска заболеваемости ИБС и смертности от сердечно-сосудистых событий. Гипотеза о роли преддиабетических нарушений углеводного обмена в развитии ИБС еще в 80-е гг. прошлого века была подтверждена результатами двух крупных проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в Хельсинки (Финляндия) и Буссельтони (Австралия). В этих исследованиях (9,5-летнее Helsinki Policement Study, 982 обследованных, и 12-летнее Study Western Australia, более 1000 пациентов) установлено, что у лиц с ГИ, даже при отсутствии СД 2-го типа, существенно возрастает заболеваемость ИБС и смертность от инфаркта миокарда. Также есть основания рассматривать ГИ как не-

Таблица 1

Частота развития СД 2-го типа у людей разного возраста с преддиабетическими нарушениями углеводного обмена (адаптировано по McMaster; [22]; [47])

Группа обследованных	Средний возраст, % в год	Пожилкой возраст, % в год
Без нарушений углеводного обмена	0,6	0,7
Изолированная гликемия натощак (глюкоза плазмы 6,1–6,9 ммоль/л)	0,8	5,2
Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 ч ОГТТ 7,8–11,0 ммоль/л)	2,8	5,3
Изолированная гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе	3,9	10,0

зависимый фактор риска ИБС у лиц без СД 2-го типа. Связь между повышенным уровнем инсулина и возникновением ИБС была подтверждена в Квебекском исследовании (Quebec Cardiovascular Study), в котором наблюдали в течение пяти лет 2 103 мужчин, не имевших симптомов ИБС. У 114 человек впервые появились симптомы ИБС, при этом базальный уровень инсулина у них превышал аналогичные показатели у лиц без ИБС на 18 % ($p < 0,001$).

В настоящее время не существует единых общепринятых критериев ГИ. Предлагается считать ГИ состояние, когда концентрация инсулина в плазме крови натощак составляет 11,0–28,0 мкМЕ/мл (чаще используют 11,0–15,3), а также если его уровень после нагрузки глюкозой превышает 25,0–28,0 мкМЕ/мл [7]. Некоторые исследователи считают, что уровень инсулина в плазме крови натощак более 12,2 мкМЕ/мл является индикатором метаболических изменений в организме человека [39].

Учитывая высокую частоту трансформации НТГ в СД 2-го типа, латентное течение преддиабета, а также неблагоприятное влияние НТГ на прогноз развития и течения сердечно-сосудистой патологии, важное значение приобретает не только своевременная диагностика ранней стадии нарушения углеводного обмена, но и адекватная коррекция выявленных нарушений.

Новым подходом к коррекции нарушений углеводного обмена является применение пептидов [13, 14, 16, 17, 25]. Изучение эффективности пептидов эпифиза показало, что они оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен, повышают толерантность к глюкозе и снижают смертность животных с экспериментальным СД [14]. У старых обезьян с нарушенной толерантностью к углеводам курсовое введение тетрапептида эпиталона уменьшало содержание в крови глюкозы и инсулина [29].

В этом плане представляют интерес результаты проведенного нами исследования, в котором выявлено НТГ более чем у половины пожилых больных с ИБС [10]. В процессе трехлетнего применения полипептидного препарата эпифиза «Эпиталамин» частота НТГ уменьшилась с 58 до 26 %.

Синтезированный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии тетрапептид ($H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH_2$) панкреатин снижает уровень сахара в крови в экспериментальных исследованиях на животных и у пожилых больных с СД [32]. В эксперименте показано, что тетрапептид панкреатин способствовал достовер-

ному снижению уровня глюкозы в крови на 35 % у крыс с моделью аллоксанового СД, что коррелирует с уменьшением летальных исходов [31]. Клинические испытания тетрапептида показали его эффективность у людей, страдающих СД [18, 36]. Так, у пациентов под влиянием тетрапептида снижался уровень глюкозы натощак и при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ), также было отмечено уменьшение концентрации инсулина в плазме крови и индекса инсулинрезистентности. Тетрапептид панкреатин стимулировал экспрессию факторов дифференциации *Ноx3*, *CXCL12* и *WEGC1* в культурах клеток поджелудочной железы человека. При этом индуцирующий эффект тетрапептида был наиболее выражен в «старых» культурах, что может служить одним из механизмов его геропротекторного действия [33]. Кроме того, установлено, что тетрапептид панкреатин способен проникать в ядро и ядрышко клеток и модулировать действие эндонуклеаз на ДНК [28]. Таким образом, в основе ранее полученных клинических эффектов исследуемого тетрапептида лежит его способность активировать пролиферацию и снижать уровень апоптоза клеток поджелудочной железы.

Установлено, что возрастная инволюция поджелудочной железы характеризуется снижением экспрессии следующих сигнальных молекул: серотонина, *Mcl-1*, *PCNA* и *Ki67*. Исследуемый тетрапептид обладает способностью усиливать экспрессию этих сигнальных молекул, увеличивая, тем самым, пролиферативный потенциал клеток. Наиболее выраженное увеличение экспрессии сигнальных молекул наблюдали при введении исследуемого тетрапептида в «зрелые» культуры. Скорее всего, такой эффект объясняется действием исследуемого тетрапептида на клетки, находящиеся на пике своей функциональной активности. В «старых» культурах клеток стимулирующий эффект исследуемого тетрапептида также является достоверным, но менее выраженным по сравнению со «зрелыми» культурами клеток. Вероятно, это связано со снижением резервных возможностей клеток при старении. Увеличивая экспрессию серотонина, тетрапептид стимулирует процесс высвобождения инсулина β -клетками [41], что может обуславливать его сахароснижающий эффект у людей пожилого возраста. Увеличение экспрессии трансмембранного протеина *CD79a* снижает риск развития иммунодефицитов, ассоциированных с возрастной инволюцией ткани поджелудочной железы, а также нивелирует риск развития СД 1-го

типа [30]. Стимуляция экспрессии антиапоптозного маркера *Mcl-1* и подавление синтеза проапоптозного маркера *p53* в «старых» культурах клеток поджелудочной железы указывают на повышение функциональной активности эндокринных клеток поджелудочной железы при старении.

Нами, в свою очередь, также была изучена эффективность пептидного препарата «Панкраген форте» у пожилых больных с субкомпенсированным течением СД 2-го типа (*HbA1c* 7,5–9%) на фоне длительного приема глибенкламида в дозе 10–20 мг/сут. 16 больных в течение 3 нед после рандомизации получали ежедневно внутрь Панкраген форте и глибенкламид 10–20 мг/сут. 14 других больных после рандомизации получали только глибенкламид в дозе 10–20 мг/сут. Курсовое применение Панкрагена форте на фоне постоянных доз глибенкламида привело к существенному снижению уровня глюкозы в плазме натощак на $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,05$) и через 2 ч после ОГТТ на $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$). У больных, получавших только глибенкламид, концентрация глюкозы в плазме существенно не изменилась [11].

В то же время, до сих пор не проводилось изучения эффективности применения Панкрагена форте у людей с преддиабетическими нарушениями. Целью данной работы была оценка влияния Панкрагена форте на углеводный обмен и ряд других показателей у пожилых людей с НТГ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями ICH GCP. Всем участникам до начала исследования была предоставлена в письменном виде детальная информация об исследовании. Каждый испытуемый добровольно подписал форму согласия на участие в клиническом исследовании. Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия пациента на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва Национальной АМН Украины (протокол № 1, 23.01.2008 г.).

Для скрининга проводили комплексное медицинское обследование, которое включало общеклинические, лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания электролитов, креатинина, холестерина, глюкозы) и инструментальные методы (ЭКГ, велоэргометрия, УЗИ органов брюшной полости и почек).

Обследовали 150 практически здоровых людей разного возраста, в том числе 39 молодых людей (20–39 лет), 42 — среднего возраста (40–59 лет), 69 — пожилого возраста (60 лет и старше). В соответствии с протоколом исследования, особое внимание было уделено группе людей пожилого возраста без патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной системы, без хронических заболеваний печени и почек, патологии кроветворной системы.

Обязательным критерием включения в исследование эффективности препарата «Панкраген форте» было наличие НТГ как одного из проявлений преддиабета.

Для отбора пожилых людей с НТГ проводили стандартный ОГТТ. Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозоксидным методом в исходном состоянии (натощак) и через 30, 60 и 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. При оценке результатов толерантность к глюкозе считали нормальной, если уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак был менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки глюкозой — меньше 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак составлял 6,1–6,9 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой был меньше 7,8 ммоль/л, то состояние классифицировали как нарушение уровня гликемии натощак. При уровне глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8–11,1 ммоль/л, состояние классифицировали как сочетание нарушения уровня гликемии натощак и НТГ.

Для подтверждения НТГ тест повторяли через неделю. Только при наличии двух положительных тестов устанавливали диагноз НТГ и пациент мог быть включен в данное исследование.

Таким образом, в результате скринингового обследования 69 пожилых людей были отобраны 12 пациентов с НТГ.

За 1 мес до начала исследования и в период исследования все пациенты находились на стандартной диете (суточная энергетическая ценность 30 ккал/кг массы тела, белки — 1 г/кг массы тела, жиры — 0,7 г/кг массы тела, углеводы — 3 г/кг массы тела, жидкость 20 мл/кг массы тела в сут) и выполняли приблизительно одинаковый объем дозированных физических нагрузок (ходьба 30–40 мин ежедневно со скоростью 4 км/ч).

Пептидный препарат «Панкраген форте» применяли по следующей схеме: 500 мкг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 4 нед. Обследуемые не принимали никаких других фармакологических

препаратов и пищевых добавок, которые могли оказывать влияние на углеводный и липидный обмен.

До и после курсового применения Панкрагена форте проводили следующие исследования.

1. Стандартный ОГТТ с определением концентрации глюкозы и инсулина в плазме венозной крови натощак и через 30, 60, 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы. Уровень проинсулина определяли в плазме венозной крови натощак и на 30-й минуте ОГТТ. Уровень инсулина и проинсулина определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов компании DRG (Германия).

Площадь под кривой концентрации глюкозы определяли с помощью формулы M. Seltzer и соавт. [44]: $ППКГ = 1/2(G_0 - G_1) \cdot 60 + G_1 \cdot 60 + 1/2(G_1 - G_2) \cdot 60 + G_2 \cdot 60$, где ППКГ — площадь под кривой концентрации глюкозы ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$), G_0 — концентрация глюкозы натощак, G_1 и G_2 — концентрация глюкозы через 60 и 120 мин ОГТТ.

Индекс инсулинрезистентности НОМА-IR (the Homeostasis Model Assessment) определяли по формуле: $\text{Индекс НОМА-IR} = \text{ГП} \cdot \text{ИНС} / 22,5$, где ГП — концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л), ИНС — концентрация инсулина в плазме натощак (мкЕд/мл).

2. Определение стандартными биохимическими методами показателей липидного обмена — общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ).

3. Для оценки функциональной активности β -клеток поджелудочной железы (ФАБ) рассчитывали индекс НОМА- β -клеток по формуле, предложенной D. M. Matthews и соавт.: $\text{ФАБ} = 20 \cdot \text{инсулин плазмы натощак} (\text{мкЕд/мл}) / \text{глюкоза плазмы натощак} (\text{ммоль/л}) - 3,5$.

4. Изучение объемной скорости кожного кровотока проводили по методике лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре VLF-21D «Trasonic Systems Inc» (США), где объектом исследования была средняя треть внутренней поверхности предплечья. Функциональное состояние эндотелия исследовали по методике, разработанной в отделении клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН Украины [8]. Оценивали объемную скорость кожного кровотока в области средней трети внутренней поверхности предплечья как в исходном состоянии, так и после проведения функциональной пробы с созданием реактивной гиперемии путем пережатия

сосудов плеча на протяжении 3 мин с давлением в манжете, превышающим уровень систолического на 50 мм рт. ст. Оценивали фоновый уровень объемной скорости кровотока, уровень максимальной объемной скорости кровотока после пережатия, время его наступления и период восстановления показателей. Информация, полученная при анализе данных показателей, позволяет судить о наличии либо отсутствии дисфункции эндотелия на уровне микроциркуляторного звена сосудистого русла как результате дисфункции нейрогуморальной регуляции, которая, в свою очередь, приводит к дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилаторных эндотелийзависимых факторов.

5. Изучение агрегационной активности тромбоцитов проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (Биола, Россия) турбодиметрическим методом. Забор крови для исследования производили в пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38 %). После забора смесь кровь—цитрат центрифугировали при 165–200 g (соответствует режиму 1000 об/мин). Полученную богатую тромбоцитами плазму отбирали в чистую пластиковую пробирку и в дальнейшем использовали для изучения агрегации тромбоцитов.

Плазму, бедную тромбоцитами, получали при дальнейшем центрифугировании осадка клеток крови, которая осталась в пробирке после отбора богатой тромбоцитами плазмы при 1500 g на протяжении 15 мин (этот режим соответствует 3000 об/мин).

Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов использовали в конечных концентрациях АДФ 5 мкмоль/л , адреналин 1 мкмоль/л и коллаген 0,1 мг/мл . На кривых светопротекания оценивали степень агрегации тромбоцитов. Агрегационную способность и деформируемость эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с^{-1} с расчетом индекса деформированности и индекса агрегации эритроцитов, который рассчитывали как соотношение показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 с^{-1} и вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} . Индекс деформированности является соотношением показателя вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} и при скорости сдвига 200 с^{-1} .

Данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены

в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов стандартного ОГТТ, который был выполнен у 150 практически здоровых людей разного возраста, позволил выявить рост частоты преддиабетических нарушений с возрастом (рис. 1).

На представленном графике (рис. 2) показано, что у людей пожилого возраста с НТГ отмечается более значительное повышение концентрации глюкозы на 60-й минуте и сохранение гипергликемии до 120-й минуты.

Учитывая общность механизмов развития НТГ и СД 2-го типа у людей пожилого возраста (инсулинрезистентность и дисфункция β -клеток), полученные ранее данные послужили основанием для клинического изучения панкрагена у людей с НТГ как проявлением преддиабетических нарушений.

Анализ результатов данного исследования показал, что у 6 из 12 пожилых пациентов с НТГ Панкраген форте оказывал благоприятное воздействие на углеводный обмен. У них наблюдали статистически значимое снижение концентрации глюкозы в плазме на 30-й и, особенно, на 60-й и 120-й минуте стандартного ОГТТ (рис. 3).

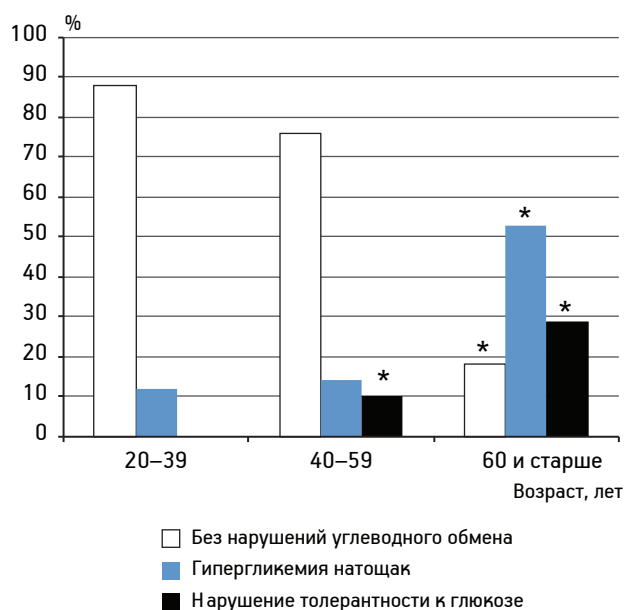


Рис. 1. Частота преддиабетических нарушений углеводного обмена у людей разного возраста.

* $p < 0,05$ — статистическая значимость по сравнению с группой 20–39 лет

Существенно уменьшился интегральный показатель гликемии — площадь под кривой концентрации глюкозы (рис. 4), что свидетельствует о нормализующем влиянии пептидного препарата на углеводный обмен. Однако у половины пожилых людей с НТГ не отмечено нормализации уровня глюкозы в плазме в процессе проведения ОГТТ (см. рис. 3), что позволило нам выделить две подгруппы: 1-я — с нормализацией углеводного обмена, 2-я — без существенной нормализации углеводного обмена. Полученные во 2-й подгруппе результаты могут быть связаны либо с недостаточной продолжительностью курсового применения Панкрагена форте, либо с индивидуальной нечувствительностью к препарату. Вместе с тем, можно сделать вывод о том, что препарат все же обладает плеiotропным эффектом (это будет рассмотрено далее). Выяснение этого вопроса требует проведения дополнительного исследования с более длительным приемом пептидного препарата «Панкраген форте».

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности пептидного препарата «Панкраген форте» у половины (50%) пожилых людей с НТГ. Это позволяет считать перспективным применение данного препарата для профилактики СД 2-го типа у лиц с преддиабетическим нарушением углеводного обмена.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе обследованных людей, у которых отсут-

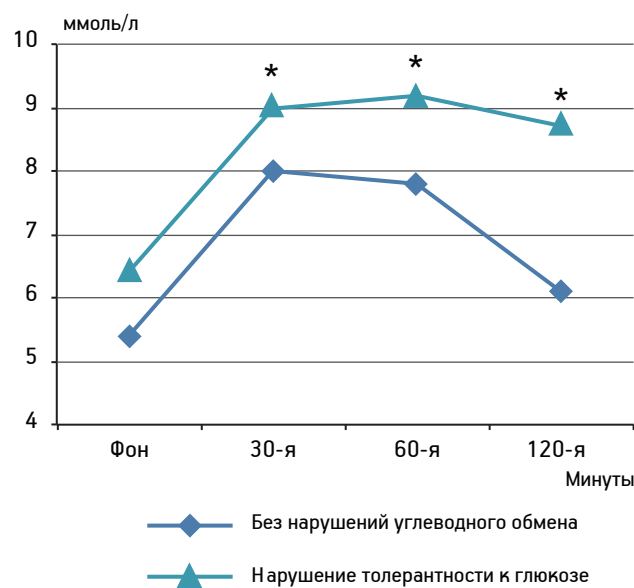


Рис. 2. Концентрация глюкозы в плазме крови у пожилых людей при проведении орального глюкозотолерантного теста.

* $p < 0,05$ — достоверность различия по сравнению с группой без нарушения толерантности к глюкозе

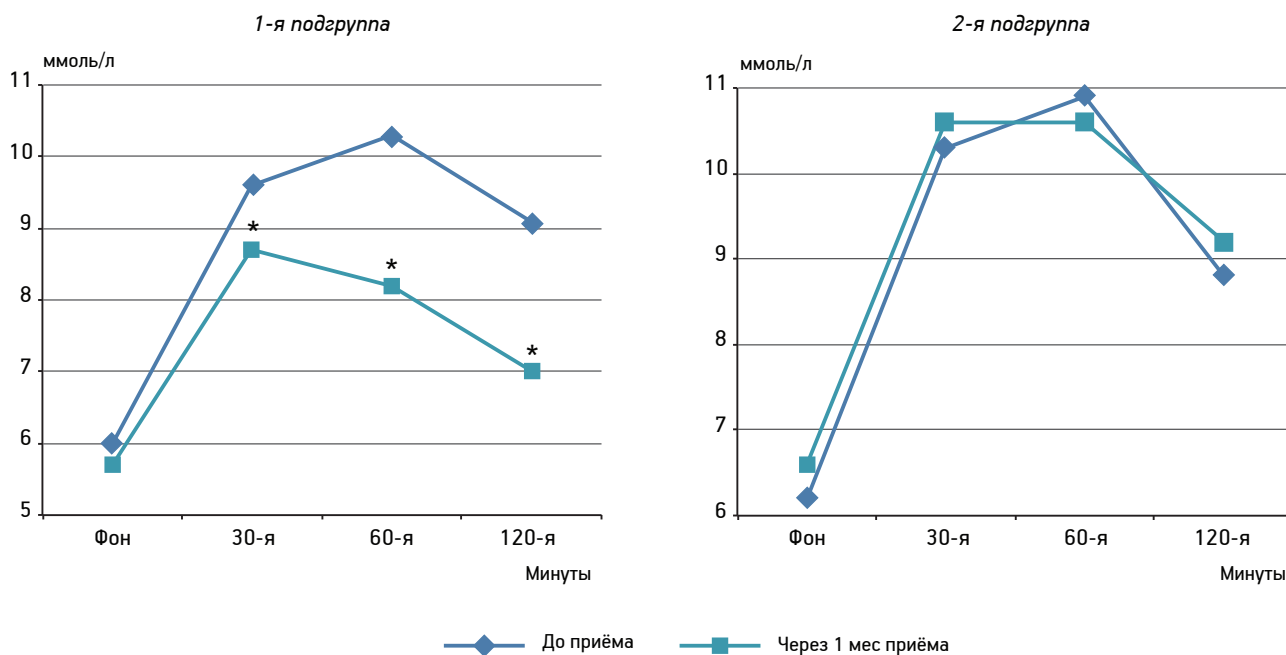


Рис. 3. Концентрация глюкозы в плазме до лечения и через 1 мес приема препарата «Панкраген форте» (500 мкг 2 раза в сут) у пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе в целом по группе.

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до приема Панкрагена форте

ствовала нормализация углеводного обмена, равно как и в группе с нормализацией углеводного эффекта, за указанный период было отмечено улучшение функционального состояния эндотелия, реологических свойств крови и тенденция к нормализации липидного спектра крови. Это позволяет предполагать, что пептидный препарат «Панкраген форте» обладает плейотропным эффектом.

В свою очередь, для выяснения возможных причин отсутствия нормализующего влияния Панкрагена форте за указанный период (1 мес) проведен анализ исходных показателей (до применения Панкрагена форте) в двух подгруппах (табл. 2): 1-я — с нормализацией углеводного обмена на фоне приема Панкрагена форте, 2-я — без нормализации углеводного обмена на фоне приема Панкрагена форте.

Обращает внимание то, в исходном состоянии подгруппы отличались по ряду показателей. В подгруппе с нормализацией углеводного обмена отмечен более низкий уровень инсулина натощак и в процессе проведения стандартного ОГТТ. У этих людей также выявлены более высокий уровень проинсулина в плазме натощак и на 30-й минуте ОГТТ, достаточно высокая чувствительность к инсулину (индекс чувствительности к инсулину $8,7 \pm 2,7$ усл. ед.) и отсутствовала инсулинрезистентность (индекс НОМА-IR $1,2 \pm 0,4$ усл. ед.). В то же время, в подгруппе людей без существен-



Рис. 4. Площадь под кривой концентрации глюкозы до лечения и через 1 мес приема препарата «Панкраген форте» (500 мкг 2 раза в сут) у пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе.

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до приема Панкрагена форте

ной нормализации углеводного обмена отмечено снижение чувствительности к инсулину и наличие инсулинрезистентности, что сопровождалось гиперинсулинемией натощак, через 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой (уровень инсулина в плазме $40,8 \pm 14,3$ мкЕд/мл). Данные изменения свидетельствуют о том, что у этой группы обследу-

Исходные показатели в подгруппах пожилых людей с нарушенной толерантностью к глюкозе до применения Панкрагена форте

Показатель	Подгруппа с нормализацией углеводного обмена на фоне приема Панкрагена форте	Подгруппа без нормализации углеводного обмена на фоне приема Панкрагена форте
HbA_{C1} , %	6,4±0,2	7,1±0,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,0±0,3	6,2±0,2
Глюкоза на 60-й минуте ОГТТ, моль/л	10,3±0,8	10,9±0,9
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	9,1±0,7	8,8±0,5
Площадь под кривой глюкозы, ммоль/л/мин	1333±138	1423±151
Инсулин натощак, мкЕД/мл	4,5±1,3	9,1±3,5
Инсулин на 60-й минуте ОГТТ, мкЕД/мл	26,3±10,3	55,2±14,0
Инсулин на 120-й минуте ОГТТ, мкЕД/мл	32,6±20,2	40,8±14,3
Проинсулин натощак, пмоль/л	5,6±1,8	3,6±1,9
Проинсулин на 30-й минуте ОГТТ, пмоль/л	10,6±1,0*	5,1±1,1
Прирост проинсулина на 30-й минуте ОГТТ, пмоль/л	5,1±1,6**	1,5±1,3
НОМА-IR, усл. ед.	1,2±0,4	2,7±1,0
ФАБ, %	36,9±10,3	57,2±24,3
Индекс чувствительности к инсулину, усл. ед.	8,7±2,7	4,0±1,4

* $p < 0,05$ — достоверность различий между подгруппами

** $p < 0,05$ — достоверность прироста показателя

дованных в развитии инсулинрезистентности и НТГ играет важную роль периферический фактор. Однако нельзя исключить, что более длительный курс приема Панкрагена форте привел бы к нормализации углеводного обмена.

Таким образом, можно предположить, что Панкраген форте оказывал благоприятное влияние на углеводный обмен у людей пожилого возраста со скрытой функциональной недостаточностью β -клеток и сохраненной чувствительностью к инсулину, то есть дисрегуляцией работы β -клеточного звена инсулярного аппарата поджелудочной железы. Необходимо отметить, что в предыдущих экспериментальных исследованиях установлена способность панкрагена стимулировать дифференциацию островковых и ацинарных клеток поджелудочной железы, повышать пролиферативный потенциал β -клеток. Это можно рассматривать как один из механизмов сахароснижающего и противовоспалительного действия Панкрагена форте. Таким образом, транскрипционные факторы дифференциации клеток поджелудочной железы являются фармакологической мишенью для Панкрагена форте [15, 41].

Изучение показателей липидного состава сыворотки крови показало благоприятные изменения в подгруппе людей, у которых наблюдали улучшение толерантности к глюкозе (рис. 5). Об этом

свидетельствует статистически значимое уменьшение концентрации ОХ и ХС ЛПНП. Уровни ТГ и ХС ЛПВП не изменились.

Как показали наши предыдущие исследования, пожилые люди с НТГ имеют дисфункцию эндотелия микрососудов. Об этом свидетельствует уменьшение показателя объемной скорости кожного кровотока на пике реактивной гиперемии при пробе с пережатием и прироста показателя объемной скорости кровотока (рис. 6).

Под влиянием курсового применения Панкрагена форте отмечено статистически значимое увеличение показателя объемной скорости кожного кровотока на пике реактивной гиперемии не только у лиц с улучшением толерантности к глюкозе, но и в подгруппе без улучшения углеводного обмена (рис. 7). Это свидетельствует о том, что улучшение функции эндотелия микрососудов под влиянием Панкрагена форте может происходить не только в результате нормализации толерантности к глюкозе, но и независимо от этого, то есть препарат обладает плейотропным эффектом (как указывалось выше).

Улучшение эндотелиальной функции может быть обусловлено влиянием Панкрагена форте на другие факторы, одним из которых является агрегационная способность тромбоцитов. Связь между состоянием эндотелия сосудов и агрегационной активностью тромбоцитов показана в наших преды-

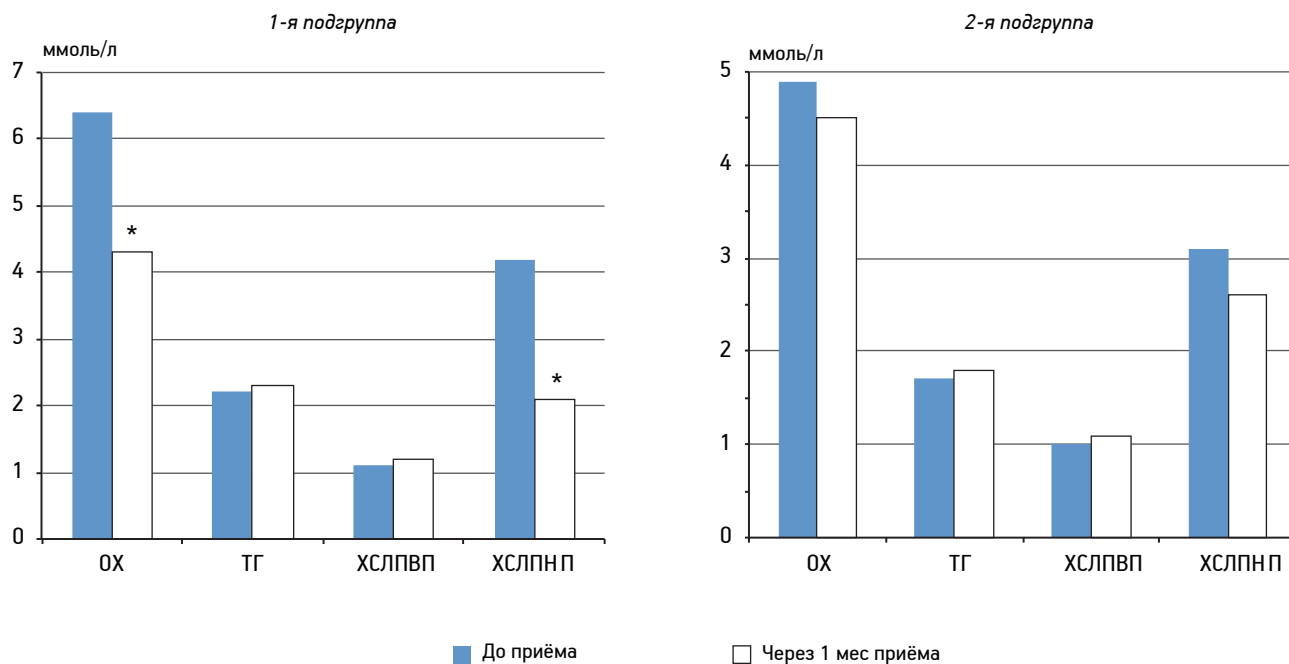


Рис. 5. Показатели липидного состава сыворотки крови до лечения и через 1 мес приема препарата «Панкраген форте» (500 мкг 2 раза в сут) в подгруппах пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе.
* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до приема Панкрагена форте

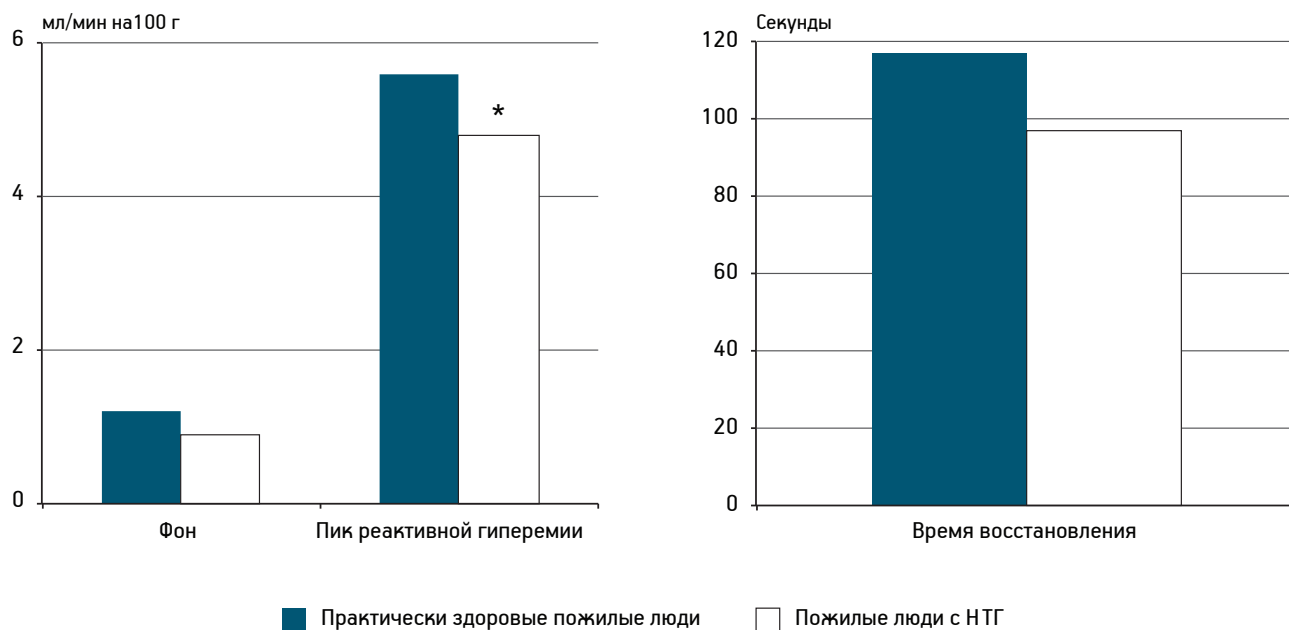


Рис. 6. Показатели объемной скорости кожного кровотока у практически здоровых людей пожилого возраста и людей пожилого возраста с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).
* $p < 0,05$ по сравнению с группой практически здоровых пожилых людей

дущих исследованиях [Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В., 2004; Дужак Г. В., 2010]: дисфункция эндотелия определяет более высокую склонность тромбоцитов к спонтанной и, особенно, индуцированной агрегации.

Изучение агрегационной активности тромбоцитов позволило установить достоверное умень-

шение адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации после курсового применения Панкрагена форте у пациентов с НТГ (рис. 8), что сочеталось с улучшением показателя функционального состояния эндотелия микрососудов.

Обобщение полученных данных по изучению пептидного препарата «Панкраген форте» (500 мкг

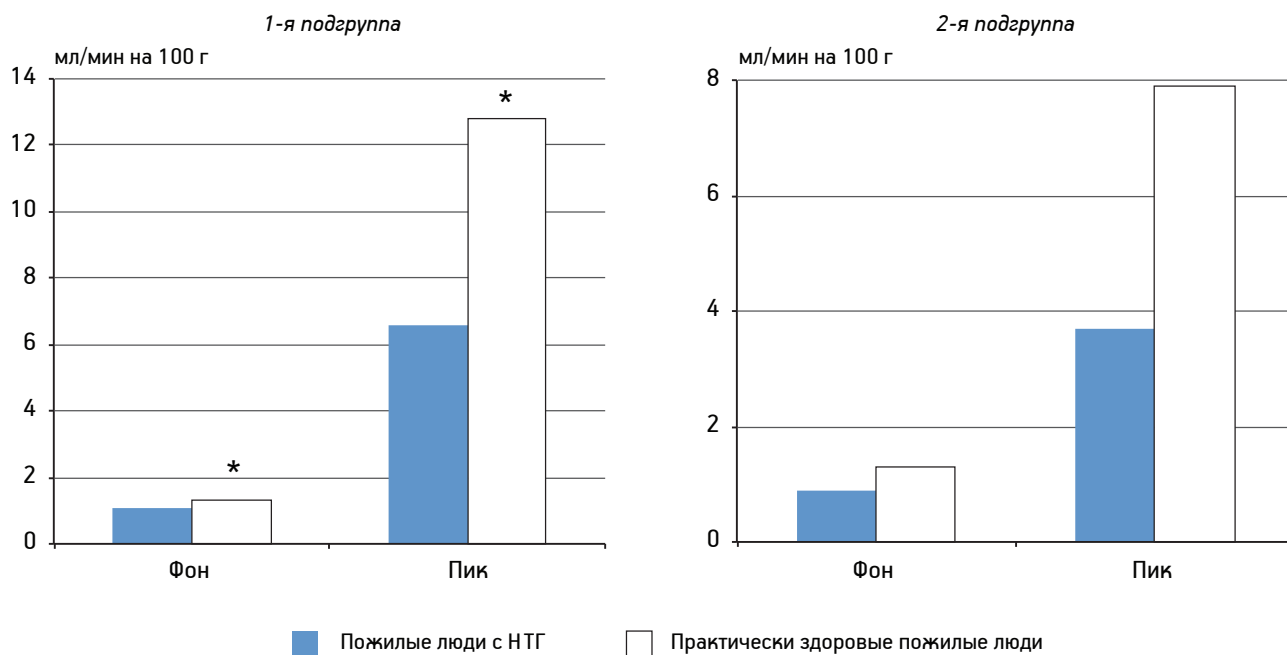


Рис. 7. Показатели объемной скорости кожного кровотока до лечения и через 1 мес применения пептидного препарата «Панкраген форте» (500 мкг 2 раза в сут) у пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).
* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до приема Панкрагена форте

2 раза в сут в течение 1 мес) позволяет отметить, что у половины пожилых людей с НТГ происходит нормализация углеводного обмена. Однако у других пожилых людей не наблюдали отчетливых

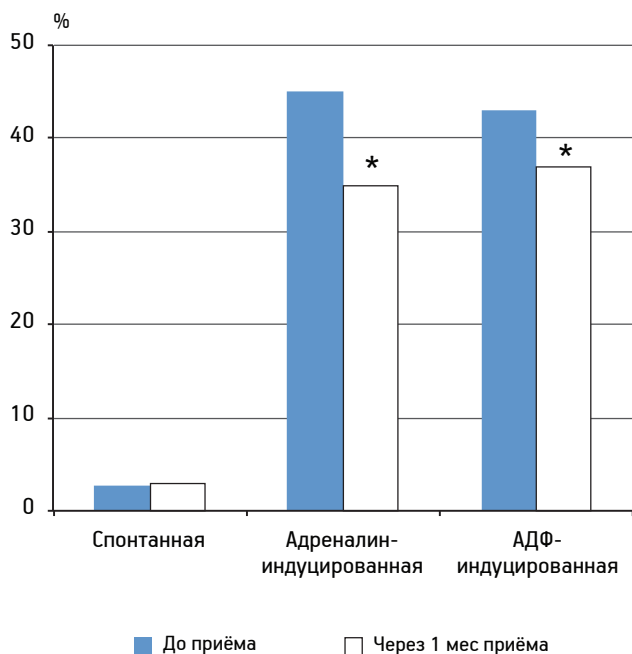


Рис. 8. Показатели агрегации тромбоцитов до и через 1 мес приема пептидного препарата «Панкраген форте» (500 мкг 2 раза в сут) у пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе.

* $p < 0,05$ по сравнению с результатами до приема Панкрагена форте

изменений углеводного обмена. Проведенный анализ показателей до лечения позволил нам предположить, что это может быть объяснено разными механизмами развития снижения толерантности к глюкозе. Так, в группе пожилых людей с НТГ, у которых не отмечено нормализации углеводного обмена, определяли более высокий уровень инсулина при сниженной чувствительности к нему. В этой группе также отмечен более высокий уровень гликозилированного гемоглобина и индекс инсулин-резистентности НОМА-IR. Тем не менее, как и в группе пожилых людей с НТГ, у которых прием пептидного препарата «Панкраген форте» привел к нормализации углеводного обмена, у людей без эффекта (2-я подгруппа) отмечено улучшение показателей липидного спектра крови и функционального состояния эндотелия, снижение агрегационной активности тромбоцитов. Это дает нам основание полагать, что препарат панкраген форте обладает также и существенным плейотропным эффектом. Не исключено, что в группе пожилых людей с НТГ, у которых не наблюдали отчетливых изменений углеводного обмена, это связано с недостаточной длительностью приема (1 мес) препарата. Возможно, увеличение курсового приема препарата «Панкраген форте» позволит и в этой группе достичь нормализации углеводного обмена.

Таким образом, все вышеизложенное открывает новый подход к профилактике преддиабети-

ческих нарушений углеводного обмена и требует дальнейших исследований.

Выводы

С возрастом увеличивается частота выявления преддиабетических нарушений углеводного обмена, в частности нарушения толерантности к глюкозе, которые, как известно, являются факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа и неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

У половины людей пожилого возраста (50 %) с нарушенной толерантностью к глюкозе применение пептидного препарата «Панкраген форте» привело к нормализации углеводного обмена (существенному снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак и при проведении стандартного орального глюкозотолерантного теста).

Благоприятное влияние пептидного препарата «Панкраген форте» на толерантность к глюкозе сочетается с улучшением липидного состава сыворотки крови, функционального состояния эндотелия, улучшением реологических свойств крови (снижением агрегационной активности тромбоцитов, эритроцитов).

Особого внимания заслуживает группа пожилых людей с нарушенной толерантностью к глюкозе, у которых прием пептидного препарата «Панкраген форте» не оказал влияния на уровень глюкозы при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте, хотя у них, как и в группе с положительным эффектом (нормализацией углеводного обмена), отмечали улучшение показателей липидного спектра крови и функционального состояния эндотелия, уменьшение агрегационной активности тромбоцитов. Все это дает основание считать, что пептидный препарат «Панкраген форте» обладает плейотропным эффектом. Возможно, у этих пациентов целесообразно увеличить продолжительность курсового приема пептидного препарата, что позволит достичь нормализации углеводного обмена.

Применение пептидного препарата «Панкраген форте» является перспективным направлением коррекции преддиабетических нарушений углеводного обмена у людей пожилого возраста.

Литература

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: Универсум Пабблишинг, 1998. С. 367–470.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Возможности лечения сахарного диабета 2 типа на современном этапе // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 11. С. 496–502.
3. Бутрова С. А. Эффективность Глюкофажа в профилактике сахарного диабета 2 типа // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 27. С. 1494–1498.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Рук. для врачей. М.: Универсум Пабблишинг, 2003. С. 151–175; 282–292.
5. Дедов И. И., Чазова Т. Е., Сунцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета. М.: Медицина для Вас, 2003. С. 47–51.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Метод. рекомендации. М.: МедиаСфера, 2003.
7. Коненко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // Пробл. эндокринологии. 1999. № 2. С. 36–41.
8. Коркушко О. В., Лишневецкая В. Ю., Дужак Г. В. Способ определения функционального состояния эндотелия микрососудов у лиц пожилого возраста. Патент 46415А Украины, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. № 2001074868; Заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002. Бюл. № 5, 2002 г.
9. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Чижова В. П. Інсулінорезистентність і порушена толерантність до глюкози в різні вікові періоди // Ендокринологія. 2010. Т. 15. № 2. С. 205–213.
10. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.
11. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Перспективы применения панкреатина для коррекции метаболических нарушений у людей пожилого возраста // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 151. № 4. С. 436–439.
12. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бино–СПб.: Невский Диалект, 2002. С. 926.
13. Хавинсон В. Х., Шутак Т. С. Применение эпителина у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом. СПб.: Фолиант, 2000.
14. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
15. Хавинсон В. Х., Дурнова А. О., Полякова В. О. и др. Влияние панкреатина на дифференцировку клеток поджелудочной железы при их старении // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 154. № 10. С. 498–501.
16. Шустов С. Б., Хавинсон В. Х., Шутак Т. С. Влияние Эпителина на углеводный обмен и сердечно-сосудистую систему у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Клин. мед. 1998. № 9. С. 45–48.
17. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment // Curr. Diab. Rep. 2003. Vol. 3. P. 365–372.
18. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. № 11. P. 139–149.
19. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe // Diabetes Metab. 2000. Vol. 26. № 4. P. 282–286.
20. Chang A. M., Halter J. B. Aging and insulin secretion // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2003. Vol. 284. № 1. P. E7–12.
21. Countinho M., Gentein I. N. The relationship between glucose and incident cardio-vascular events: a metaregression analysis of published data on 20 studies of 95783 individuals followed for 12, 4 years // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 233–240.
22. Vegt de F., Dekker J. M., Jager A. et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn study // J. A. M. A. 2001. 285. P. 2109–2113.
23. Vegt de F., Dekker J. M., Ruhé H. G. et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study // Diabetologia. 1999. Vol. 42. P. 926–931.
24. DECODE Study Group for the European diabetes epidemiology study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 617–621.

25. Drucker D. J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 2929–2940.
26. Edelstein S. L., Knowler W. C., Bain R. P. et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. P. 701–710.
27. Facchini F. S., Hua N., Abbasi F., Reaven G. M. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases // *J. clin. Endocr. Metab.* 2001. Vol. 86. № 8. P. 3574–3578.
28. 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. 1210–1219.
29. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. № 1–2. P. 51–57.
30. Jayaraman S. Epigenetics of autoimmune diabetes // *Epigenomics*. 2011 Vol. 3. № 5. P. 639–648.
31. Khavinson V. Kh., Gavrishcheva N. A., Malinin V. V. et al. Effect of pankragen on blood glucose level, capillary permeability and adhesion in rats with experimental diabetes mellitus // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007. Vol. 144. № 4. P. 559–562.
32. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus: US Patent N 7,491,703 17.02. 2009.
33. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Polyakova V. O. et al. Peptides tissue-specifically stimulate cell differentiation during their aging // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 153. № 1. P. 148–151.
34. Ko G. T., Chan J. C., Lau E. et al. Fasting plasma glucose as a screening test for diabetes and its relationship with cardiovascular risk factors in Hong Kong Chinese // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 170–172.
35. Ko G. T., Chan J. C., Woo J. et al. Glycated haemoglobin and cardiovascular risk factors in Chinese subjects with normal glucose tolerance // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. P. 573–578.
36. Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B. et al. Prospects of using Pankragen for correction of metabolic disorders in elderly people // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. Vol. 151. № 4. P. 454–456.
37. Larsson H., Berglund G., Lindgarde F., Ahren B. Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance // *Diabetologia*. 1998. Vol. 21. P. 1124–1125.
38. Levitan E. B., Song Y., Ford E. S., Liu S. Is non-diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies // *Arch. intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 2147–2155.
39. McAuley K. A., Williams S. M., Mann J. I. et al. Diagnosing insulin resistance in the general population // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. P. 460–464.
40. McMaster University Evidence Based Practice Center. Diagnosis, prognosis and treatment of IGT and IFG. Evidence Report 128. www.ahrg.gov.
41. Miralles F., Battelino T., Czernichow P., Scharfmann R. TGF-beta plays a key role in morphogenesis of the pancreatic islets of Langerhans by controlling the activity of the matrix metalloproteinase MMP-2 // *J. Cell Biol.* 1998. Vol. 143. № 3. P. 827–836.
42. Scheen A. J. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? // *Diabetes Metab.* 2005. Vol. 2. № 5. P. S27–S34.
43. Seltzer M., Allen W., Herron A., Brenna M. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. // *J. clin. Invest.* 1969. Vol. 46. P. 323–330.
44. Stolk R. P., Pols H. A., Lamberts S. W. et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study // *Amer. J. Epidemiol.* 1997. Vol. 145. № 1. P. 24–32.
45. Szoke E., Shrayyef M. Z., Messing S. et al. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance // *Diabetes care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 539–543.
46. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // *Arch. intern. Med.* 2001. Vol. 61. P. 397–405.
47. Vaccaro O., Ruffa G., Imperator E. G. et al. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1490–1493.
48. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 782–787.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 297–308

O. V. Korkushko¹, V. P. Chizhova¹, V. B. Shatilo¹, V. Kh. Khavinson²

THE TETRAPEPTIDE PANKRAGEN FORTE EFFICIENCY IN ELDERLY PEOPLE WITH PREDIABETIC STATE

¹ D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, National AMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodska, Kyiv 04114, Ukraine;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;

e-mail: ibg@gerontology.ru

The aim of this study was to investigate the effectiveness of tetrapeptide Pankragen-forte in older people with prediabetic state. A total of 150 healthy people of different ages, including 39 young people (20–39 years), 42 people middle-aged (40–59 years) and 69 older adults (60 years and older). As a result of screening, 69 seniors were selected 12 patients with impaired glucose tolerance, which, for the correction of glucose metabolism used Pankragen forte as follows: 500 mkg 2 times a day (morning and evening) for 4 weeks. All included surveyed was defined indicator of glycosylated hemoglobin, conducted a standard oral glucose tolerance test with determination of glucose, insulin in plasma glucose and venous blood at 30, 60 and 120 min after ingestion of 75 g glucose. Pro-insulin levels were determined in plasma, venous blood glucose and 30-min OGTT. Also calculated an index of insulin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity index (Matsuda index) and functional activity of β -cells of the pancreas (HOMA-% β). In 50 percent older people with impaired glucose tolerance use of Pankragen forte led to a significant decrease in the concentration of plasma glucose during a standard oral glucose tolerance test, which indicates the normalizing effect of peptide drug in the violation of carbohydrate metabolism, which is consistent with the improvement of the lipid composition of serum blood, endothelial function, decreased platelet aggregation. The use of peptide drug Pankragen forte is promising correction prediabetic status in the elderly.

Key words: *peptides, Pankragen forte, prediabetic state, type 2 diabetes, standard oral glucose tolerance test, HOMA-IR, HOMA-% β , Matsuda index, older age, platelets aggregation*

В. Г. Гомберг, А. П. Рыжак, Р. В. Лютов

КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНОГО СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН ПЕПТИДНЫМ ГЕРОПРОТЕКТОРОМ

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

Проведено слепое рандомизированное исследование эффективности применения пептидного биорегулятора препарата «Читомур®» для лечения пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем. Изучали влияние препарата на уродинамические показатели и на качество жизни женщин 48–80 лет с гиперактивным мочевым пузырем. Установлено, что при применении Читомура® достигается не только сокращение императивных позывов к мочеиспусканию и эпизодов ургентной инконтиненции, но и значительно улучшается оценка пациентами состояния мочевого пузыря. По самооценке пациенток, уменьшение беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания в 1,5 раза опережает саму положительную динамику этих симптомов, что говорит о преимущественном улучшении качества жизни женщин в результате лечения. При исследовании не выявлено побочного действия препарата, что существенно отличает его от общепринятых средств, применяемых для лечения гиперактивного мочевого пузыря.

Ключевые слова: женщины пожилого возраста, гиперактивный мочевой пузырь, пептидный биорегулятор мочевого пузыря, качество жизни

Качество жизни людей старших возрастных групп, относящееся к приоритетным проблемам гериатрии, зависит от нескольких факторов. Важное место среди них принадлежит оптимальному функционированию мочеполювой системы: недержание мочи не только приводит к дискомфорту, но также вызывает стыд и страх быть отвергнутым в социальном и личностном отношении [1, 7]. Среди людей старше 50 лет, особенно среди женщин, широкое распространение получило клиническое состояние с симптомами частого мочеиспускания, императивными позывами к мочеиспусканию, иногда сопровождающимися недержанием мочи, при отсутствии местных патологических изменений или каких-либо метаболических факторов, которые могут быть причиной подобных симптомов, называемое гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). Обследование около 16 000 человек старше 40 лет, проведенное в шести странах Европы, пока-

зало, что распространенность этого состояния колеблется в пределах 12–22%. Таким образом, по разным данным, число пациентов с ГАМП в мире составляет 50–100 млн. Среди пожилых женщин, страдающих недержанием мочи, у 36% диагностировано стрессовое недержание мочи, у 35% — императивное и у 29% — смешанного типа. Таким образом, поиск эффективных и безопасных средств лечения ГАМП является важнейшей задачей урологов в гериатрической практике [3, 5, 6]. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о перспективности применения пептидных биорегуляторов в комплексной терапии пациентов с нарушением функции мочевого пузыря [2, 4].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности применения пептидного биорегулятора препарата «Читомур®» на основе экстракта из мочевого пузыря для лечения женщин пожилого возраста с ГАМП.

Материалы и методы

В слепое рандомизированное исследование были включены 50 пациенток 48–80 лет с симптомами ГАМП (средний возраст $63,57 \pm 1,48$ года) с давностью заболевания 1–10 лет, которые отвечали критериям включения: наличие симптомов ГАМП в течение не менее 3 мес, частота мочеиспускания более восьми раз за 24 ч и, по крайней мере, три эпизода императивных позывов с недержанием мочи или без него в течение трех дней ведения дневника мочеиспусканий. Критериями исключения являлись наличие беременности, клинически значимая обструкция мочевыводящих путей, наличие признаков инфекции мочевых путей, хронического воспаления, камни мочевого пузыря, предшествующая лучевая терапия органов таза или перенесенное или текущее злокачественное заболевание органов таза, медикаментозное и немедикаментозное лечение ГАМП, диабетическая нейро-

патия. Пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Каждая пациентка получала дневник мочеиспускания на три дня, в который она должна была записывать объем всех мочеиспусканий, используя специальную градуированную емкость. По итогам анализа дневников мочеиспускания, в группу исследования было отобрано 50 пациенток, отвечающих критериям включения. Методом рандомизации пациентки были разделены на две группы: 20 пациенток составили контрольную группу, которым назначили общепринятое лечение; 30 пациенток составили основную группу, которым назначили пептидный биорегулятор Читомур® (свид. о гос. рег. № RU 77.99.11.003.Е. 006721.04.12) по 2 капсулы во время еды 2 раза в день в течение 15 дней, начиная с 4-го дня от начала ведения дневника мочеиспускания.

Оценивали влияние курсового применения Читомура® на функциональные показатели мочевого пузыря с использованием субъективных (шкалы и опросники) и объективных (дневники регистрации мочеиспусканий) показателей. Анализировали динамику самооценки пациентками в процессе лечения степени беспокойства и дискомфорта из-за расстройств мочеиспускания с помощью Шкалы оценки интенсивности императивных симптомов пациентом при мочеиспускании (PPIUS), Визуальной аналоговой шкалы оценки степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS) и Визуальной аналоговой шкалы оценки лечения (TS-VAS), а также определения степени беспокойства и дискомфорта из-за расстройств мочеиспускания с помощью опросника ICIQ-LUTS. Анализ проводили до лечения, после окончания курса применения препарата (16-й день), а также через 1 мес после его завершения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам для персональных компьютеров с использованием специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований (Statistica 5.0 и Microsoft Excel), обеспечивающих выполнение общепринятых математико-статистических методов.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что все пациентки имели сопутствующие заболевания, в том числе гипертоническую болезнь I–II степени, ИБС, сахарный диабет 2-го типа и другие. Кроме

этого, некоторые пациентки были подвергнуты в анамнезе оперативным вмешательствам — аппендэктомии, холецистэктомии и другим; некоторые пациентки имели два сопутствующих заболевания и более. 26 пациенткам (52 %) ранее уже проводили медикаментозное лечение ГАМП: у 15 лечение оказалось неэффективным, слабый эффект наблюдали у 11 пациенток. Следует отметить, что шесть пациенток страдали глаукомой, в связи с чем им было противопоказано стандартное лечение ГАМП с применением M-холинолитиков.

По данным проведенного исследования, параметры клинических и биохимических анализов крови пациенток обеих групп колебались в пределах физиологических нормативов. В общем анализе мочи исследование таких параметров, как уровень белка, удельного веса, содержания бактерий в поле зрения, ρH , лейкоцитов и эритроцитов, не выявило достоверных изменений у всех пациенток, что соответствовало критериям включения и исключения. У 14 пациенток (28 %) имелось смешанное недержание мочи, что подтверждалось положительной кашлевой пробой.

У всех пациенток основной группы до начала лечения наблюдали выраженные нарушения мочеиспускания (табл. 1). В клинической картине доминировала поллакиурия — количество мочеиспусканий в сутки колебалось в пределах $9,69 \pm 0,58$ раза, при этом 42,3 % позывов носили императивный характер ($4,05 \pm 0,40$) с частыми (13,4 %) эпизодами ургентной инконтиненции ($1,34 \pm 0,20$). Также была характерна ноктурия — $2,10 \pm 0,11$ мочеиспусканий за ночь.

Анализ результатов лечения пожилых женщин с ГАМП показал, что применение Читомура® достаточно эффективно. После курсового применения Читомура® число мочеиспусканий в сутки (см. табл. 1) сократилось на 11,3 %, а через месяц после окончания лечения мочеиспускания стали реже еще на 6,0 %. Также снизилось количество ночных мочеиспусканий на 28,6 % через 15 дней; через месяц после лечения уменьшение ноктурии сохранялось. Количество ургентных эпизодов уменьшилось после применения Читомура® на 31,7 %, а через месяц после лечения оставалось меньше исходного на 19,5 %. У 13 женщин (43 %) к концу лечения полностью исчезло недержание мочи; этот статус сохранялся и через месяц после окончания лечения, а во всей группе пациенток количество эпизодов ургентной инконтиненции через 15 дней сократилось на 38,1 %, сохраняясь практически на том же уровне и через месяц после окончания лечения.

Изменения частоты мочеиспусканий у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем в результате применения Читомура®

Показатель	До лечения	После применения Читомура®	Через месяц после окончания лечения
Число мочеиспусканий в сутки	9,69±0,58	8,64±0,51*	8,12±0,42*
Число ургентных эпизодов	4,05±0,40	2,83±0,35*	3,26±0,51*
Число недержаний мочи	1,34±0,20	0,83±0,07*	0,91±0,16*
Число ночных мочеиспусканий	2,10±0,11	1,51±0,16*	1,69±0,12*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4, 6: * $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения

Средний объем мочеиспускания (табл. 2) при отсутствии остаточной мочи составил $138,38 \pm 9,61$ мл, что свидетельствует практически о 50 % дефиците резервуарной функции мочевого пузыря. При этом объем ночных мочеиспусканий ($215,38 \pm 23,09$ мл) на 55,8 % выше нормы, что может быть обусловлено снижением повышенной чувствительности мочевого пузыря во сне. Объем мочеиспускания при ургентных эпизодах ($168,52 \pm 12,16$ мл) был на 43,5 % выше, чем при нормальных позывах ($117,38 \pm 10,64$ мл).

В процессе лечения объемы мочеиспусканий практически не изменились (см. табл. 2). Это может быть обусловлено коротким сроком лечения, которое повлияло, в первую очередь, на регуляцию мочеиспускания, значительно снизив ирритативную симптоматику, но не успело увеличить функциональную емкость мочевого пузыря. Однако через месяц после окончания курса лечения емкость мочевого пузыря увеличилась. Средний объем мочеиспускания увеличился на 10,7 %, объем ночных мочеиспусканий — на 12,1 %. Объем мочеиспускания при ургентных позывах вырос на 28,8 %, а при нормальных — на 18,9 %.

В связи со значительным влиянием ГАМП на качество жизни женщин, особенно интересна динамика оценки пациентками своего состояния и результатов лечения (табл. 3). Оценка пациент-

ками состояния мочевого пузыря была до лечения в среднем $4,25 \pm 0,16$ балла («доставляет мне серьезные проблемы»), через 15 дней уменьшилась на 1 балл ($3,38 \pm 0,24$), сохраняясь почти на этом же уровне ($3,52 \pm 0,25$) и через месяц после лечения.

Степень дискомфорта, который причиняют императивные симптомы пациентке, по визуальной аналоговой шкале до лечения составляла $63,25 \pm 4,28$ %, после применения Читомура® снизилась в 1,27 раза — до $49,88 \pm 4,67$ %. Через месяц после окончания курса лечения степень дискомфорта практически не изменилась ($51,25 \pm 4,37$). Удовлетворенность лечением по визуальной аналоговой шкале через 15 дней была достаточно высока, составляя $71,82 \pm 2,46$ %, через месяц после завершения лечения уменьшилась всего в 1,2 раза ($59,34 \pm 3,65$ %). Интересен анализ данных, полученных с помощью опросника ICIQ-LUTS, по симптомам нарушения мочеиспускания и связанным с ними беспокойством. Суммарный балл опросника в процессе лечения сократился с 8,8 до 6,6 балла (25 %). Через месяц после лечения он немного увеличился до 7,2 балла, оставаясь меньше исходного на 17,4 %. Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания уменьшился с 26,6 до 14,0 баллов (47,4 %). Таким образом, по самооценке пациентов, уменьшение беспокойства из-за симптомов

Изменения объема мочеиспусканий у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем в результате применения Читомура®

Объем мочеиспусканий, мл	До лечения	После применения Читомура®	Через месяц после окончания лечения
Средний	$138,38 \pm 9,61$	$136,63 \pm 8,48$	$153,13 \pm 10,93^*$
Ночной	$215,38 \pm 23,09$	$211,88 \pm 18,04$	$241,38 \pm 22,71^*$
При ургентных позывах	$168,52 \pm 12,16$	$176,43 \pm 14,34$	$217,04 \pm 24,06^*$
При нормальных позывах	$117,38 \pm 10,64$	$132,13 \pm 9,07$	$139,53 \pm 13,05^*$

Динамика показателей разных опросников у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем по результатам применения Читомура®

Опросник	До лечения	После применения Читомура®	Через месяц после окончания лечения
<i>Оценка состояния мочевого пузыря</i>			
Минимальное и максимальное значения	3–5	2–5	1–4
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	4,25±0,16	3,38±0,24*	3,52±0,25*
<i>Оценка степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS), %</i>			
Минимальное и максимальное значения	51–84	20–80	1–52
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	63,25±4,28	49,88±4,67*	51,25±4,37
<i>Оценка лечения (TS-VAS), %</i>			
Минимальное и максимальное значения	–	55–96	48–99
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	–	71,82±2,46	59,34±3,65
<i>Суммарный балл опросника ICIQ-LUTS по симптомам нарушения мочеиспускания</i>			
Минимальное и максимальное значения	6–10	3–10	0–8
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	8,75±0,27	6,63±0,41*	7,23±0,64
<i>Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания по опроснику ICIQ-LUTS</i>			
Минимальное и максимальное значения	14–37	2–26	0–14
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	26,63±1,53	14,02±1,81*	17,74±1,31*

нарушения мочеиспускания практически в 1,5 раза опережает саму положительную динамику этих симптомов. Через месяц после лечения этот показатель увеличился на 26,5 %, оставаясь существенно ниже исходного.

Важно отметить, что ни у одной пациентки не отмечено нежелательных явлений на фоне применения препарата «Читомур®». Отсутствие какой-либо отрицательной динамики свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

20 пациенток контрольной группы получали в течение 1,5 мес традиционное лечение ГАМП разными М-холинолитиками: 8 пациенток — Оксibuтинин (Дриптан) 10 мг/сут, 7 пациенток — Троспия хлорид (Спазмекс) 30 мг/сут, 5 пациенток — Солифенацин (Везикар) — 5 мг/сут. Изменения частоты мочеиспускания по данным дневников пациенток контрольной группы представлены в табл. 4. Количество мочеиспусканий в сутки сократилось через 15 дней на 12,9 %, а через 1,5 мес стало реже еще на 12,0 %. Также снизилось число ночных мочеиспусканий на 28,0 % через 15 дней. Через месяц после лечения уменьшение ноктурии сохранялось. Число urgentных эпизодов уменьшилось через 15 дней на 32,7 %, а через 1,5 мес стало меньше исходного на 42,2 %. Количество эпизодов urgentной инконтиненции через 15 дней сократилось на 52,5 %, а через 1,5 мес — на 62,3 %.

У пациенток контрольной группы объем мочеиспусканий увеличился уже через 15 дней в среднем на 13 %, однако дальнейшего увеличения емкости

мочевого пузыря в процессе лечения практически не произошло (табл. 5).

Динамика показателей разных опросников у пациенток контрольной группы представлена в табл. 6. Оценка пациентками состояния мочевого пузыря через 15 дней лечения уменьшилась на 1,3 балла, сохраняясь почти на этом же уровне и через 1,5 месяца. Степень дискомфорта, который причиняют императивные симптомы пациентке, по визуальной аналоговой шкале снизилась через 15 дней в 1,74 раза, сохраняясь на том же уровне в процессе дальнейшего лечения. Удовлетворенность лечением по визуальной аналоговой шкале через 15 дней была достаточно высока, составляя 64,32±7,21 %, через 1,5 мес лечения выросла в 1,11 раза (71,22±11,03 %). Суммарный балл опросника ICIQ-LUTS в процессе лечения сократился с 8,3 до 5,7 и 4,6 балла (44,6 %). Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания уменьшился с 29,1 до 17,1 и 12,4 балла (57,4 %).

У 7 пациенток (35 %) отмечались нежелательные явления, характерные для М-холинолитиков (сухость во рту, запоры), которые не потребовали прекращения лечения, однако ухудшали качество жизни пациенток.

Лечение ГАМП, особенно у пожилых женщин, остается непростой задачей. Вполне обоснованным считается назначение М-холинолитиков как средств первой очереди в терапии ГАМП при наличии соответствующих симптомов: поллакиурии, императивных позывов, urgentного недержания

Таблица 4

Изменение частоты мочеиспусканий у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем в контрольной группе

Показатель	До лечения	Через 15 дней после начала общепринятого лечения	Через 1,5 мес после начала общепринятого лечения
Число мочеиспусканий в сутки	10,17±0,32	8,85±0,33*	7,62±0,54*
Число ургентных эпизодов	4,62±0,53	3,11±0,61*	2,67±0,43*
Число недержаний мочи	1,62±0,36	0,77±0,26*	0,61±0,19*
Число ночных мочеиспусканий	2,32±0,25	1,67±0,36*	1,53±0,44*

Таблица 5

Изменение объема мочеиспусканий у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем в контрольной группе

Объем мочеиспусканий, мл	До лечения	Через 15 дней после начала общепринятого лечения	Через 1,5 мес после начала общепринятого лечения
Средний	151,62±12,84	176,32±16,54	183,12±18,15
Ночной	207,74±19,02	234,61±14,87	229,36±23,12
При ургентных позывах	172,69±17,44	187,11±19,85	190,03±23,74
При нормальных позывах	123,74±13,92	146,11±12,67	149,41±18,36

Таблица 6

Динамика показателей разных опросников у пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем в контрольной группе

Опросник	До лечения	Через 15 дней после начала общепринятого лечения	Через 1,5 мес после начала общепринятого лечения
<i>Оценка состояния мочевого пузыря</i>			
Минимальное и максимальное значения	3–5	1–5	1–5
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	4,46±0,32	3,14±0,41*	3,02±0,62*
<i>Оценка степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS), %</i>			
Минимальное и максимальное значения	44–93	17–76	11–68
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	71,56±6,88	41,14±9,63*	39,74±8,21*
<i>Оценка лечения (TS-VAS), %</i>			
Минимальное и максимальное значения	–	51–98	39–99
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	–	64,32±7,21	71,22±11,03
<i>Суммарный балл опросника ICIQ-LUTS по симптомам нарушения мочеиспускания</i>			
Минимальное и максимальное значения	4–10	3–9	1–7
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	8,25±0,41	5,72±0,63*	4,60±0,78
<i>Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания по опроснику ICIQ-LUTS</i>			
Минимальное и максимальное значения	12–34	6–22	2–18
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	29,13±4,32	17,11±5,61*	12,41±3,92*

мочи. Исключительно в этом направлении развивается современная фармакология, создавая более совершенные препараты данной группы [8, 9, 11]. При этом только длительная (более 1 года) и непрерывная терапия позволяет, в большинстве случаев, избежать рецидивов. К сожалению, побочные эффекты, свойственные в большей или

меньшей степени *M*-холинолитикам, ограничивают широту применения и длительность приема препаратов [10].

В литературе нет единого мнения по поводу оценки эффективности лечения ГАМП [6]. Одни авторы больше ориентируются на динамику симптомов, другие на уродинамические показатели.

Учитывая выраженное влияние симптомов ГАМП на качество жизни женщин, в первую очередь пожилого возраста, в определении результатов лечения значительное место должно отводиться самооценке пациентами динамики мочеиспускания. При применении Читомура® достигается не только сокращение на 32 % императивных позывов к мочеиспусканию и на 38 % эпизодов ургентной инконтиненции, но и значительно улучшается оценка пациентками состояния мочевого пузыря. В 1,3 раза снижается степень дискомфорта из-за императивных симптомов, степень беспокойства уменьшается на 47 %, а удовлетворенность лечением достигает 72 %. Таким образом, по самооценке пациенток, уменьшение беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания в 1,5 раза опережает саму положительную динамику этих симптомов, что говорит о преимущественном улучшении качества жизни женщин в результате лечения. Через месяц после окончания курса лечения Читомуром® у всех пациенток сохранялось достигнутое улучшение симптоматики. После прекращения приема препарата у пациенток на 10–20 % увеличилась емкость мочевого пузыря при разных позывах к мочеиспусканию, что объясняется снижением ишемии детрузора, играющей значительную роль в патогенезе ГАМП.

Заключение

Сравнительный анализ результатов лечения пациенток пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем разными методами свидетельствует о том, что 15-дневный курс лечения пациенток с применением Читомура® не уступает по эффектив-

ности 1,5-месячному курсу общепринятого лечения М-холинолитиками, отличаясь от последнего полным отсутствием противопоказаний и побочного действия.

Литература

1. Аль-Шукри С. Х., Кузьмин И. В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи: Пособие для врачей. СПб.: СПбГМУ, 2001.
2. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Кузьмин И. В. и др. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
3. Аполихина И. А., Ромих В. В., Андикян В. М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин // Урология. 2005. № 5. С. 72–76.
4. Барабанова В. В., Горбачев А. Г., Парастаева М. М., Хавинсон В. Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря // Физиол. журн. 1993. Вып. 79. № 2. С. 90–96.
5. Вишневецкий Е. Л., Данилов В. В. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин // Врачебное сословие. 2005. № 6. С. 9–15.
6. Петров С. Б., Лоран О. Б., Куренков А. А. Оценка и лечение недержания мочи. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации урологов: Метод. рекомендации. М., 2004.
7. Пушкарь Д. Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
8. Chapple C. R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder // BJU Int. 2004. Vol. 93. P. 303–310.
9. Chapple C. R., Steers W., Norton P. et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder // BJU Int. 2005. Vol. 95. P. 993–1001.
10. Hijaz A., Rackley R. Treating overactive bladder in the elderly: side-effect profiles of anticholinergic drugs // <http://www.medscape.com/viewprogram/4360?src=cme,nl,np,tad>.
11. Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system // J. clin. Pharmacol. 2001. Vol. 41. P. 636–644.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 309–314

V. G. Gomberg, A. P. Ryzhak, R. V. Lyutov

CORRECTION OF AGE RELATED BLADDER FUNCTION DECREASE WITH PEPTIDE GEROPROTECTOR IN WOMEN

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

A randomized blind study to assess effectiveness of peptide bioregulator Chitomur® in aged female patients with hyperactive bladder was conducted. The drug influence on urodynamic parameters and life quality of women with hyperactive bladder of the age of 48–80 years was researched. It was stated that Chitomur® administration cause not only to the decrease of imperative feelings of urination and episodes of urgent incontinence but significant improvement of bladder condition. As per patient self-assessment decrease of anxiety caused by urination disturbance symptoms becomes evident 1,5 times faster than the positive dynamics of these symptoms itself which means the treatment has improved the quality of life of these women. Drug's side effects were not detected during the study. That is significantly distinguishing the drug from commonly used medications used for the hyperactive bladder treatment.

Key words: aged women, hyperactive bladder, bladder peptide bioregulator, life quality

А. А. Чесноков¹, А. Л. Арьев², К. Л. Козлов²

ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА, РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ В ГЕРИАТРИИ. Часть I. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика у пациентов пожилого и старческого возраста с острой сердечно-сосудистой патологией

¹ Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Представлен аналитический обзор литературы в трех частях по проблеме чрескожной ангиопластики у пациентов старших возрастных групп с острой сердечно-сосудистой патологией. Проанализированы ангиографические и клинические критерии, на основании которых определяются показания и противопоказания для выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Ключевые слова: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, пожилой и старческий возраст

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) доминируют в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. В России от ССЗ ежегодно умирают более 1 млн человек (818,2 смерти на 100 тыс. населения), из которых около половины случаев приходится на ИБС; при этом в России данный показатель в 2–2,5 раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [12, 22, 37]. Особенностью России является высокая смертность от ССЗ в молодом трудоспособном возрасте. Помимо этого, смертность от ССЗ в России в 4 раза выше среди мужчин [16].

Современный уровень развития рентгенохирургии позволяет проводить вмешательства на сосудах сердца с минимальной травмой для больных и значительно сократить срок пребывания пациентов в клинике. В последние годы доля рентгеноэндоваскулярных вмешательств неуклонно возрастает, и к началу 1990-х гг. превысила количество операций аортокоронарного шунтирования. К концу XX в. частота проведения чрескожных вмешательств на коронарных артериях во всем мире составляла около 800 тыс. процедур в год [38]. Этому способствовали такие факторы, как усовершенствование ка-

тетеров для баллонной ангиопластики, расширение показаний к проведению подобных вмешательств и критериев отбора больных, а также возросший опыт специалистов [35]. Селективная ангиография и рентгеноконтрастная КТ с введением контрастных веществ применяется в практической медицине повсеместно. Несмотря на постоянное усложнение этих процедур, частота их успешных исходов в настоящее время превышает 90 %, частота развития тяжелых осложнений снизилась, способность прогнозировать как успех, так и осложнения улучшилась [14, 35, 41, 42, 49, 50].

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в современной интервенционной кардиологии и ангиологии, проблема безопасности проводимых вмешательств остается актуальной. Контрастные вещества, применяемые для визуализации сосудов, обладают нефротоксичностью, что служит причиной развития так называемой контраст-индуцированной нефропатии. При ее развитии возрастает вероятность возникновения ХПН, которая значительно ухудшает прогноз больных с ССЗ. Эндovasкулярное лечение нередко повторно проводят у пациентов старшей возрастной группы с такими тяжелыми заболеваниями, как мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хронические заболевания почек и др. Активное применение с диагностической целью рентгеновской компьютерной томографии, ангиографии с введением рентгеноконтрастных средств увеличивает не только суммарную лучевую нагрузку, но и риск развития контрастной нефропатии и ХПН в дальнейшем. Поэтому предотвращение контраст-индуцированной нефропатии — важная проблема

современной медицины и интервенционной кардиологии [15].

Статистические исследования свидетельствуют о том, что более 50 % населения старше 60 лет страдают ССЗ. В структуре смертности от всех причин ССЗ составляют около 30 % (27,1 % у мужчин и 31,7 % у женщин). В экономически развитых странах последние три десятилетия отмечается отчетливая тенденция к снижению доли ССЗ в структуре общей смертности, их доля не превышает 40 %, и только одна из пяти смертей случается в возрасте до 70 лет. В развивающихся странах доля смертей от ССЗ продолжает расти, и почти каждая вторая смерть по указанной причине наступает в возрасте до 70 лет.

В России ИБС ежегодно диагностируется у 2,8–5,8 млн человек. В 2000 г. средняя заболеваемость ИБС в Российской Федерации (в расчете на 100 тыс. взрослого населения) составила 4890,1 с ростом на 3,6 % по отношению к предыдущему году [9]. В 2005 г., по данным Государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ, в стране насчитывалось 26,9 млн больных, страдающих болезнями системы кровообращения, что на 2,1 млн человек (8,5 %) больше по сравнению с 2004 г.

Болезни системы кровообращения обуславливают более половины всех смертельных исходов (в 2005 г., согласно данным Государственного доклада, — 56,4 %). Доля смертей от ССЗ в структуре общей смертности в нашей стране неуклонно растет: в 70-х гг. XX в. она составляла 46,3 %, в начале 1980-х гг. — 52–53 %, в 2003 г. — 56,1 %, в 2005 г. — 56,4 %, из них почти половина — от ИБС [10]. За период 1992–2005 гг. смертность от ССЗ среди россиян увеличилась с 646 до 908 на 100 тыс. населения [13].

В регионах Северо-Западного федерального округа в 2001 г. заболеваемость ИБС составила 6025 на 100 тыс. взрослого населения, что на 64 % больше среднего показателя по Российской Федерации. В Санкт-Петербурге в 2001 г. ИБС занимала первое место в структуре летальности и составляла 51,8 % [20]. Смертность от ИБС по Российской Федерации составляет до 55 % общей смертности [10].

Ускорение темпов развития общества и увеличение продолжительности жизни на протяжении XX в. привели к перераспределению возрастного состава популяций и повышению в них доли пожилых и старых людей — демографическому старению. Ежегодно число людей пожилого возраста увеличивается на 2,4 % [28].

По прогнозам ООН, в настоящее время число лиц 60 лет и старше достигло 590 млн человек, а к 2020 г. в мире будет 1 млрд человек данной возрастной группы, 700 млн из которых будут проживать в развивающихся странах [6]. В связи с этим, расширение и улучшение оказания медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Резкое постарение населения и развитие хронических заболеваний с возрастом требует все большего вложения средств в программы лечения лиц пожилого и старческого возраста и увеличения объема выплат пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов [24].

В настоящее время в мире ежегодно выполняют более 6,5 млн диагностических и лечебных рентгеноэндоваскулярных процедур у пациентов с разными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Из них около 2 млн составляют чрескожные эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях, причем более 90 % приходится на долю процедур стентирования коронарных артерий [2, 26].

Становление интервенционной медицины тесно связано с развитием транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. Основание этого метода заложил А. R. Gruentzig, который в 1974 г. впервые применил полимерный баллонный катетер с фиксированным расширенным диаметром, а в 1977 г. выполнил первую транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику [36], после чего метод стал быстро развиваться.

Чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) и стентирование коронарных артерий начали использовать в нашей стране с 80-х гг. прошлого века [8, 25]. Стремительное развитие этого метода позволило значительно улучшить результаты лечения больных ИБС, обеспечивая высокую частоту непосредственного успеха и устранение ряда серьезных осложнений, свойственных баллонной ангиопластике — выраженных диссекций, острых тромботических окклюзий коронарных артерий [23, 34, 40]. ЧТКА со стентированием как альтернативный метод в лечении тяжелых форм ИБС приобретает все большее значение. В мире ежегодно проводится свыше 1,2 млн эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях, и более 70 % из них — с использованием стентов [5, 17, 29, 30, 32, 33, 51].

В России, по данным НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, ежегодно выполняют более 30 тыс.

процедур транслюминальной ангиопластики и более 15 тыс. операций аортокоронарного шунтирования. В частности, в 2009 г. только в Центральном федеральном округе РФ в 51 клиническом центре было выполнено 14 145 процедур коронарной ангиопластики, что составило более $\frac{1}{3}$ (34 %) от общего числа выполненных вмешательств [11]. В целом, ЧТКА менее инвазивна и требует меньше времени на госпитализацию и выздоровление по сравнению с аортокоронарным шунтированием [4, 7, 31]. Показания для выполнения ЧТКА у пациентов пожилого и старческого возраста определяют на основе ангиографических и клинических критериев [18, 27].

Ангиографические критерии: множественное поражение одной из магистральных коронарных артерий, одиночные поражения двух артерий и более, поражение ствола левой коронарной артерии, стеноз одной из магистральных артерий и ее ветви диаметром >2 мм, кровоснабжающей большую зону жизнеспособного миокарда; поражение двух и более вторичных ветвей диаметром >2 мм, кровоснабжающих большую зону жизнеспособного миокарда, наличие окклюзии одной или более магистральных коронарных артерий.

Клинические критерии: острый инфаркт миокарда, хроническая стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, рецидив стенокардии после ранее выполненной коронарной ангиопластики, рецидив стенокардии после коронарного шунтирования. Относительными противопоказаниями для ЧТКА у пациентов гериатрической группы являются: аллергическая реакция на рентгеноконтрастный препарат и ацетилсалициловую кислоту; декомпенсированная застойная сердечная недостаточность; тяжелая артериальная гипертензия; нарушения сердечного ритма, не устранимые антиаритмическими средствами; атриовентрикулярная блокада; резистентные к консервативной терапии ХОБЛ; злокачественное течение сахарного диабета; расстройства водно-солевого обмена; продолжающееся гастроинтестинальное кровотечение; тромбоцитопения; содержание гемоглобина <90 г/л; неврологические расстройства неясной этиологии; недавний геморрагический инсульт; прогрессирующая почечная недостаточность; острое инфекционное заболевание.

А. В. Араблинский отмечает [3], что при отсутствии необходимости и высоком риске ЧТКА при вмешательстве на стенозах с неблагоприятными морфологическими характеристиками целесообразно проводить частичную реваскуляризацию, что особенно актуально для гериатрических паци-

ентов. Такого же мнения придерживается группа исследователей, оценивших клиническую эффективность частичной коронарной ангиопластики в отдаленном периоде у пациентов средней возрастной группы. Благоприятные отдаленные клинические результаты спустя один год после баллонной ангиопластики «синдромзависимой» коронарной артерии зафиксированы у 60,8 % пациентов [48].

Эндоваскулярные методы лечения ИБС, кроме ряда преимуществ (более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности пациента, улучшение качества жизни), имеют также и ряд существенных ограничений; среди них следует отметить отдаленные клинические результаты (рестеноз, ретромбоз стента) [1].

Рестенозирование представляет собой повторный стеноз просвета коронарной артерии более 50 % в месте бывшего проведения ЧТКА. В сроки до 6 мес рестеноз развивается примерно в $\frac{1}{3}$ случаев после успешно проведенного вмешательства [21, 39, 43, 46, 47, 52].

Теоретические предпосылки к внедрению стентов заключались в механизме рестенозирования. Основным механизмом, ответственным за сужение просвета коронарной артерии после ЧТКА, является спружинивание (recoil), которое представляет собой обратное спадение расширенной при ангиопластике коронарной артерии. Именно на этот механизм рестенозирования теоретически должны были воздействовать стенты, препятствуя спадению [19]. Однако риск основных сердечно-сосудистых событий после этих вмешательств остается высоким. До 43 % летальных исходов, инфарктов миокарда, показаний к проведению аортокоронарного шунтирования или повторной ангиопластики возникают в течение последующих пяти лет и 64 % — в течение 10 лет после вмешательства [45].

Анализ работ, посвященных сравнительной долговременной эффективности баллонной ангиопластики и коронарного шунтирования, показал некоторое преимущество хирургической операции. Тем не менее, в ряде последних исследований применение в данной клинической ситуации чрескожного коронарного вмешательства со стентированием продемонстрировало, по крайней мере, не худшие результаты при относительно краткосрочном (до двух лет) наблюдении. Данный факт заставил две независимые группы исследователей подвести пятилетние итоги этих стратегий реваскуляризации миокарда, проведенных в испытаниях ARTS (the Arterial Revascularization Therapies Study) [47] и ERACI-II (the Argentine Randomized

Trial: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery With Multivessel Disease) [44]. В испытании ARTS приняли участие 1 205 пациентов (600 из них были включены в группу чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией металлических стентов и 605 — в группу коронарного шунтирования); в испытании ERACI-II участвовали 450 пациентов (по 225 человек в каждой из указанных групп). Критериями включения в обоих случаях были двух- и трехсосудистое поражение крупных эпикардиальных коронарных артерий, подходящее по анатомии для имплантации стента. У пациентов имелась тяжелая стабильная или нестабильная стенокардия, безболевая ишемия миокарда (с большой зоной ишемии в испытании ERACI-II); у ряда больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Несмотря на то, что пятилетнее наблюдение за больными с многососудистым поражением коронарных артерий показало необходимость более частой повторной реваскуляризации миокарда у больных с первично выполненным чрескожным коронарным вмешательством, общая выживаемость пациентов оказалась одинаковой в группах стентирования и коронарного шунтирования. Авторы едины во мнении, что появление передовых технологий (имплантация покрытых стентов и коронарное шунтирование на работающем сердце) ставит на повестку дня проведение новых исследований для выявления оптимальной стратегии ведения больных.

Литература

1. Акимцева Е. А., Котовщикова Е. Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 8. С. 271–273.
2. Алякян Б. Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития // *Рос. мед. вести*. 2004. № 4. С. 65–68.
3. Араблинский А. В. Степень реваскуляризации миокарда с помощью транслюминальной баллонной ангиопластики у больных с многососудистым поражением коронарного русла // *Международ. мед. журн.* 2000. № 1. С. 2–6.
4. Баасанжав Н., Цэгээнжав Д., Лхагвасурэн З. Результаты ангиопластики со стентированием коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца в Монголии // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2007. № 5. С. 13–17.
5. Бабунашвили А. М., Иванов В. А., Бирюков С. А. Эндотезирование (стентирование) венечных артерий сердца. М., 2000. С. 415–431; 579–593.
6. Башкирёва А. С. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России: (аналит. обзор) // *Успехи геронтол.* 2010. Т. 23. № 1. С. 30–39.
7. Беленков Ю. Н., Акчурин Р. С., Савченко А. П. и др. Результаты коронарного стентирования у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла // *Кардиология*. 2002. Т. 42. № 2. С. 42–48.
8. Бобырев С. Е., Сейидов В. Г., Евсюков В. В. и др. Отдаленные результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца // *Тихоокеан. мед. журн.* 2006. № 1. С. 5–10.
9. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1999 г. М., 2000. С. 1–5.
10. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В., Ботнарть Ю. М. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска // *Бюл. науч. центра сердеч.-сосуд. хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердеч.-сосуд. заболевания*. 2007. Т. 8. № 2. С. 5–11.
11. Бокерия Л. А., Алякян Б. Г., Бузиашвили Ю. И. и др. Результаты рентгеноэндоваскулярного лечения пациентов со стабильной стенокардией при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии // *Грудн. и сердеч.-сосуд. хирургия*. 2009. № 6. С. 44–50.
12. Государственный доклад о состоянии здоровья населения в 2005 г. // *Здравоохран. РФ*. 2007. № 5. С. 8–18; № 6. С. 3–33.
13. Демографический ежегодник России: Стат. сб. М.: Росстат, 2010.
14. Дундуа Д. П. Контраст-индуцированная нефропатия в интервенционной кардиологии и ангиологии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2010.
15. Дундуа Д. П., Бабунашвили А. М., Карташов Д. С. и др. Сравнение рентгеноконтрастных препаратов по нефротоксичности: результаты рандомизированного исследования // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии*. 2010. Вып. 20. С. 26–33.
16. *Здравоохранение в России*. 2005 г.: Стат. сб. М.: Росстат, 2006.
17. Иванов В. А., Крашутский В. В., Шамес А. Б. Оптимизация антитромботической терапии при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике со стентированием у больных ишемической болезнью сердца с позиций клинико-экономического анализа // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии*. 2004. Вып. 5. С. 20–25.
18. Козлов К. Л., Титков Ю. С., Шнейдер Ю. А. и др. Реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. СПб.: Коста, 2004.
19. 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.
20. Красильников И. А., Мусийчук Ю. И. Основные показатели состояния здоровья населения, ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга в 1996–2003 гг. СПб.: Мед. пресса, 2004.
21. Магерова А. И., Сухов В. К., Глазков П. Б. и др. Клинические, лабораторные, ангиографические и генетические факторы рестеноза после коронарного стентирования // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии*. 2003. Вып. 2. С. 29–32.
22. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2002. № 3. С. 4–8.
23. Сагун Б. В., Барсуков А. В., Власенко С. В. и др. Комплексная неинвазивная оценка отдаленных последствий стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца // *Вестн. Рос. ВМА*. 2009. № 1. С. 80–86.
24. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследования // *Успехи геронтол.* 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
25. Сидельников А. В. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий проводочным стентом Crossflex и транслюминальной баллонной ангиопластики у больных ИБС: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002.
26. Сусеков А. В., Булатов В. А., Вигдорчик А. В. Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих флувастатин замедленного высвобождения как добавление к стандартному лече-

нию: Протокол открытого наблюдательного исследования LESQOL // Рационал. фармакология в кардиологии. 2010. № 6. С. 345–348.

27. Титков А. Ю. Качество жизни больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.

28. Хрисанфова Е. Н. Основы геронтологии: антропологические аспекты. М.: Владос, 1999.

29. Чазов Е. И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения // Клинич. исследования лекарств. средств в России. 2000. № 1. С. 2–4.

30. Чернов В. А., Миронков А. Б. Хирургические аспекты лечения острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ // Сердце. 2003. № 2. С. 91–93.

31. Чернявский А. М., Осиев А. Г., Воронина С. В., Караськов А. М. Клиническая оценка непосредственных результатов различных методов реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с изолированным поражением передней нисходящей артерии // Кардиология. 2004. Т. 44. № 5. С. 30–33

32. Шахов Б. Е., Чеботарь Е. В., Коноплева Ю. Ю. и др. Метод комплексной эндоваскулярной коррекции в лечении больных с распространенным атеросклерозом коронарных артерий // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии. 2003. Вып. 2. С. 46–50.

33. Шевченко Ю. Л., Борисов А. И., Виллер А. Г. и др. Возможности современных эндоваскулярных технологий в лечении тяжелых форм ишемической болезни сердца // Качество жизни. Медицина. 2003. № 2. С. 28–30.

34. Cutlip D. E., Chhabra A. G., Baim D. S. et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials // Circulation. 2004. Vol. 110. № 10. P. 1226–1230.

35. Detre K., Holubkov R., Kelsey S. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985–1986 and 1977–1981. The National Heart, Lung and Blood Institute Registry // New Engl. J. Med. 1988. Vol. 318. № 5. P. 265–270.

36. Gruentzig A. R. Seven years of coronary angioplasty // Z. Kardiol. 1984. Vol. 73 (Suppl. 2). P. 159–160.

37. Hamm C. W., Heesch C., Falk E., Fox K. A. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification // In: The ESC textbook of cardiovascular medicine / Eds. A. J. Camm et al. Oxford, 2006. P. 333–365.

38. Heart and stroke facts: 1996 statistical Suppl. Dallas: Amer. Heart Assoc., 1996. P. 22.

39. Holmes D. R., Vliestra R. E., Smith H. C. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute // Amer. J. Cardiol. 1984. Vol. 53. № 12. P. 77–81.

40. Kem M. Basic coronary balloon angioplasty and stenting // In: The interventional cardiac catheterization handbook. Elsevier, 2004. P. 11–72.

41. Landau C., Lange R. A., Hillis L. D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. № 9. P. 981–993.

42. Lincoff A. M., Popma J. J., Elis S. G. et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. № 5. P. 926–935.

43. Nobuyoshi M., Kimura T., Nosaka H. et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients // J. Amer. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12. № 3. P. 616–623.

44. Rodriguez A. E., Baldi J., Pereira C. F. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 4. P. 582–588.

45. Ruygrok P. N., de Jaegere P. T., van Domburg R. T. et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients // J. Amer. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. № 7. P. 1669–1677.

46. Serruys P. W., Lijten H. E., Beatt K. J. et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months // Circulation. 1988. Vol. 77. № 2. P. 361–371.

47. Serruys P. W., Ong A. T. L., van Herwerden L. A. et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 4. P. 575–581.

48. Shaw R., Anwar A., Myler R. et al. Incomplete revascularisation and complex lesion morphology: relationship to early and late results in multivessel coronary angioplasty // J. Invas. Cardiol. 1990. Vol. 2. № 1. P. 93–101.

49. Simpfendorfer C., Knezinek V., Dorosti K. et al. A six year evolution of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Cleveland clinic experience 1981–1986 // Cleveland Clin. J. Med. 1988. Vol. 55. № 4. P. 299–302.

50. Sinclair I. N., McCabe C. H., Sipperly M. E., Baim D. S. Predictors, therapeutic options and long term outcomes of abrupt reclosure // Amer. J. Cardiol. 1988. Vol. 61. № 14. P. 61G–66G.

51. Smith S. C., Dove J. T., Jacobs A. K. et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions // Circulation. 2001. Vol. 103. № 24. P. 3019–3041.

52. Topol E. J., Leya F., Pinkerton C. A., Whitlow P. L. et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease / The CAVEAT study group // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 4. P. 221–227.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 315–319

A. A. Chesnokov¹, A. L. Ariev², K. L. Kozlov²

PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY, X-RAY CONTRAST RESEARCHES AND CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN GERIATRICS.

Part I. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients of advanced and senile age with acute cardiovascular pathology

¹ St. Petersburg Geriatric Medical and Social Center, 148 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103;

² I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

e-mail: ariev_al@mail.ru

The state-of-the-art review of literature on the problem of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients of the senior age groups with sharp cardiovascular pathology is submitted in three parts. Angiographic and clinical criteria which identify indications and contraindications to perform percutaneous transluminal coronary angioplasty are defined and analysed.

Key words: percutaneous coronary angioplasty, advanced and senile age

В. М. Гусева¹, Н. О. Захарова², Д. П. Курмаев²

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕСТКОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн, 443063 Самара, ул. XXII Партсъезда, 43;

² Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: geriatry@mail.ru

Изучено влияние дисфункции почек в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и стабильными формами ИБС на параметры артериальной жесткости у пациентов старческого возраста. Обследован 121 пациент (56 мужчин и 65 женщин) 75–90 лет с хронической болезнью почек (ХБП): 93 — с III–IV стадией и 28 — с I–II стадией со скоростью клубочковой фильтрации более 60 мл/мин на 1,73 м² (контрольная группа). Для исследования артериальной жесткости использовали метод лодыжечно-плечевой сфигмографии, определяли показатели скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), лодыжечно-плечевой индекс и индекс аугментации. У пациентов старческого возраста с ИБС, АГ в сочетании с ХБП I–II стадии, СРПВ составила 15,9±2,29 м/с; при сочетании с ХБП III стадии — СРПВ 18,8±2,15 м/с; в сочетании с ХБП IV стадии — СРПВ 21,25±2,29 м/с. СРПВ достоверно возрастала при снижении скорости клубочковой фильтрации на каждые 15 мл/мин на 1,73 м². Установлено, что ухудшение функции почек у пациентов старческого возраста при III–IV стадии ХБП приводит к достоверному увеличению СРПВ, что позволяет использовать этот показатель для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная жесткость, хроническая болезнь почек, старческий возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Проблема кардиоренальных взаимоотношений привлекает внимание многих исследователей и особенно актуальна при лечении пациентов пожилого и старческого возраста в связи с широким распространением хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых осложнений в популяции людей старших возрастных групп [2, 5, 8]. Снижение функции почек ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [13, 17], особенно значительным при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин на 1,73 м² [18]. Для оценки риска

сердечно-сосудистых осложнений исследуют артериальную жесткость артерий [6, 12], которая повышается с возрастом [15] за счет физиологической структурной перестройки в стенке артерий [1]. При ХБП жесткость артерий значительно возрастает за счет кальцификации артерий [17], присоединения или усиления артериальной гипертензии (АГ) [9]. Основным критерием артериальной жесткости является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). В проведенных исследованиях установлена связь повышения СРПВ с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью как в общей популяции [10], так и в популяции людей преклонного возраста [14]. В оценке сердечно-сосудистого риска самостоятельное прогностическое значение придается и другим расчетным параметрам артериальной жесткости, таким как индекс аугментации (ИА) — характеризует параметры отраженной волны — и лодыжечно-плечевой индекс — (ЛПИ) — отражает степень атеросклеротического стеноза артерий нижних конечностей [11, 16]. В последние годы для изучения артериальной жесткости применяют неинвазивный и простой в использовании метод лодыжечно-плечевой сфигмографии, позволяющий определять показатели жесткости артерий преимущественно эластического типа.

Однако существует мнение, что у лиц пожилого и старческого возраста СРПВ не связана с жесткостью артериальной стенки, а определяется влиянием симпатической нервной системы на пульсовую волну [4]. Вопрос о возможности применения показателей жесткости артерий при стратификации сердечно-сосудистого риска у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в соче-

тании с сердечно-сосудистой патологией недостаточно изучен и представляет несомненный интерес.

Цель исследования — изучение изменения жесткости артерий у пациентов старческого возраста, страдающих ХБП в сочетании с ИБС и АГ, в зависимости от функции почек.

Материалы и методы

В одномоментное когортное исследование был включен 121 пациент (56 мужчин и 65 женщин) 75–90 лет (средний возраст $83,4 \pm 4,1$ года) с I–IV стадией ХБП [5], поступивший на стационарное лечение в Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн в 2011–2012 гг. и давший добровольное согласие на участие в исследовании. Обязательными критериями включения были: артериальная гипертензия I–III степени (ВНОК, 2008) [3], стабильная форма ИБС — стенокардия напряжения I–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов, перенесенный инфаркт миокарда давностью более года. В исследование не включали больных с острой почечной недостаточностью, поражением почек при системных заболеваниях, с сахарным диабетом, тяжелой стенокардией (IV ФК), перенесших инфаркт миокарда и кардиоваскулярные вмешательства в предшествующий год, с ХСН III–IV ФК, постоянной формой фибрилляции предсердий, с клиническими проявлениями облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, анемией с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л, парезами, заболеваниями мышц, ампутацией конечностей, онкопатологией.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, измерение массы тела и роста для расчета ИМТ по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$; лабораторное обследование: общий анализ крови, определение мочевины, креатинина крови (по методу Яффе с щелочным пикратом), мочевой кислоты, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности, альбуминурии/протеинурии в суточной моче. Всем больным проводили электрокардиографию в 12 отведениях, УЗИ почек, при эхо-КГ на аппарате «Accuvix V10» (Medison, Корея) определяли ФВ ЛЖ.

Диагноз ХБП ставили на основе УЗИ почек, определения микроальбуминурии/протеинурии в суточной моче, расчета СКФ по уровню креатинина по уравнению СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.) [5]:

- для мужчин при уровне креатинина $> 0,9$ мг/100 мл —

$$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210},$$

- для мужчин при уровне креатинина $\leq 0,9$ мг/100 мл —

$$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412},$$

- для женщин при уровне креатинина $> 0,7$ мг/100 мл —

$$\text{СКФ} = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210},$$

- для женщин при уровне креатинина $\leq 0,7$ мг/100 мл —

$$\text{СКФ} = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328},$$

где SCr — концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл, SCr , мг/100мл = $(\text{SCr}$, мкмоль/л) $\times 0,0113$, а также с использованием профессионального калькулятора на сайте www.kdoqi.org/gfr. Патология почек у пациентов была представлена следующими нозологическими формами: хронический пиелонефрит — в 97,5% случаев ($n=118$) с длительностью заболевания $18,5 \pm 7,3$ года, подагрическая нефропатия в 5,8% случаев ($n=7$) с анамнезом заболевания $10,2 \pm 6,5$ года, гипертоническая нефропатия — в 14,9% случаев ($n=18$) с анамнезом гипертонической болезни $33,1 \pm 5,4$ года.

Всем больным проводили оценку ФК тяжести стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, ФК ХСН — по классификации NYHA. Стабильная стенокардия I–III ФК с ХСН I–II ФК выявлена в 91% случаев ($n=110$), перенесенный инфаркт миокарда давностью более года имели в анамнезе 34,7% больных ($n=42$). Артериальная гипертензия (ВНОК, 2008) была зарегистрирована у всех обследованных пациентов, из них I степени — у 12,4% ($n=15$), II — у 50,4% ($n=61$), III — у 37,2% ($n=45$). Средние значения САД составили $152,3 \pm 22,1$ мм рт. ст., ДАД — $86,5 \pm 9,4$ мм рт. ст., пульсового артериального давления (ПАД) — $65,5 \pm 17,2$ мм рт. ст.

Состояние артерий исследовали при объемной лодыжечно-плечевой сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). СРПВ определяли по стандартной методике в горизонтальном положении больного после 10-минутного отдыха, через 3–4 ч после еды с регистрацией сфигмограмм на четырех конечностях. Лодыжечно-плечевую СРПВ рассчитывали автоматически по формуле: $\text{СРПВ} = (\text{АЛ} - \text{АП}) /$

ΔT , где AL — расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку; AP — расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо; ΔT — время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени. Автоматически на приборе определялись дополнительные параметры: ЛПИ (вычисляется по формуле — $ЛПИ = САД$ на лодыжке / $САД$ на плече) и ИА (рассчитывается как отношение амплитуды позднего систолического пика ($P2$) к амплитуде раннего систолического пика ($P1$)).

Исследование проведено с разрешения Комитета по биоэтике при СамГМУ.

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета Statistica 6.0 (Stat. Soft Inc., USA). Использовали параметрические методы. Рассчитывали средние показатели по группам, для всей выборки (M) и стандартное отклонение (SD). Проводили проверку нормальности распределения выборки по возрасту, полу и другим параметрам с помощью критериев Колмогорова и Лилиефорса. Сравнения межгрупповых различий проводили с использованием дисперсионного анализа Anova. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Зависимость между клиническими показателями изучали с помощью корреляционного анализа Пирсона с расчетом коэффициента корреляции, при его значениях в диапазоне 0,2–0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне 0,4–0,6 — средними, более 0,6 — сильными.

Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от уровня СКФ, определенной по формуле СКД-ЕРІ. 1-ю группу — контрольную — составили 28 пациентов с I–II стадией ХБП и СКФ >60 мл/мин на $1,73$ м², что является возрастной нормой для пациентов старше 65 лет [5]. Во 2-ю группу включены 33 пациента с IIIA стадией ХБП со СКФ 45–59 мл/мин на $1,73$ м² ($n=33$), в 3-ю группу включен 31 пациент с IIIB стадией ХБП со СКФ 30–44 мл/мин на $1,73$ м². В 4-ю группу вошли 29 пациентов с IV стадией ХБП со СКФ 15–29 мл/мин на $1,73$ м². Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, полу, основным клиническим параметрам и лабораторным показателям, кроме показателей функции почек. Общая характеристика обследованных больных

по группам представлена в табл. 1. Стабильную стенокардию I–III ФК с ХСН I–II ФК имели 23 (82,1%) пациента контрольной группы, 29 (87,9%) пациентов 2-й группы, 29 (93,5%) пациентов 3-й группы и 29 (100%) пациентов 4-й группы. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 9 пациентов (32,1%) контрольной группы, 11 (33,3%) пациентов 2-й группы, 12 (38,4%) пациентов 3-й группы и 10 (34,5%) пациентов 4-й группы.

В результате исследования у 121 больного средние значения креатинина крови составили $121,33 \pm 43,11$ мкмоль/л (65–224 мкмоль/л), мочевины крови — $9,3 \pm 5,2$ ммоль/л (3,5–25 ммоль/л), СКФ по формуле СКД ЕРІ — $46,8 \pm 18,8$ мл/мин на $1,73$ м². Микроальбуминурия/протеинурия в суточной моче выявлена у 92,6% пациентов ($n=112$) и составила $67,17 \pm 27,81$ мг/сут (10–400 мг/сут). У 87,6% обследованных ($n=106$) была зарегистрирована анемия (согласно критериям ВОЗ — снижение гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин), в 89,3% случаев ($n=108$) выявлено повышение уровня общего холестерина крови (средние значения — $5,63 \pm 1,12$ ммоль/л). У 89,3% мужчин ($n=50$) и 75,4% женщин ($n=49$) зарегистрирована гиперурикемия.

Средние значения лодыжечно-плечевой СРПВ для всей выборки составили $18,66 \pm 3,22$ м/с, ЛПИ — $1,08 \pm 0,14$, ИА — $0,98 \pm 0,11$. При анализе показателей СРПВ по группам выявлено достоверное ее увеличение во всех группах по сравнению с контрольной: на 12,6% — во 2-й группе ($p=0,0002$), на 23,3% — в 3-й ($p=0,000$) и на 33,65% — в 4-й ($p=0,000$). При межгрупповом сравнении с предыдущей группой при снижении СКФ на каждые 15 мл/мин на $1,73$ м² нами выявлено увеличение показателей СРПВ во 2-й группе больных на 12,6% ($p=0,0002$), в 3-й — на 8,6% ($p=0,002$), в 4-й — на 7,7% ($p=0,052$).

ЛПИ достоверно увеличивается во 2-й группе в сравнении с контрольной на 7,3% ($p=0,01$), в 3-й — на 10,6% ($p=0,009$), незначительно возрастает в 4-й группе — на 2,9% ($p=0,52$). ИА в группах сравнения и контрольной достоверно не различались. Параметры жесткости артерий обследованных больных в зависимости от уровня СКФ представлены в табл. 2.

При определении корреляционных связей между показателем СРПВ и клинико-лабораторными параметрами среди пациентов со СКФ <60 мл/мин на $1,73$ м² (группы 2–4) установлена прямая корреляционная зависимость

СРПВ от уровня креатинина ($r=0,41$, ДИ 95%), от ФВ ЛЖ ($r=0,66$, $\rho<0,01$), весьма высокая — в группе больных со СКФ 15–29 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($r=0,96$, $\rho<0,05$), от ЧСС ($r=0,41$, ДИ 95%), уровня ДАД ($r=0,44$, ДИ 95%) и слабая зависимость от САД ($r=0,26$, ДИ 95%) и коэффициента атерогенности ($r=0,24$, ДИ 95%).

Корреляционная зависимость ЛПИ в группе пациентов со СКФ <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (груп-

пы 2–4) установлена с уровнем ДАД ($r=0,54$, $\rho<0,05$), с уровнем общего холестерина ($r= -0,59$, $\rho<0,05$), с уровнем ЛПНП ($r= -0,54$, $\rho<0,05$), наиболее значимая в группе больных со СКФ 15–29 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($r= -0,93$, $\rho<0,05$). ИА в контрольной группе связан с уровнем САД ($r=0,91$, $\rho<0,05$) и ДАД ($r=0,88$, $\rho<0,05$). При ХБП III и IV стадии ($n=93$) выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ИА от пока-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с хронической болезнью почек, $n=121$

Показатель	1-я группа (контрольная), СКФ ≥ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=28$)	2-я группа, СКФ 45–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=33$)	3-я группа, СКФ 30–44 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=31$)	4-я группа, СКФ 15–29 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=29$)
Возраст ($M \pm SD$), лет	81,75 \pm 4,53	83,41 \pm 4,25	83,9 \pm 2,86	84,38 \pm 4,2
Пол, абс. число (%)				
мужчины	13 (46,4)	17 (51,5)	14 (45,2)	12 (41,4)
женщины	15 (53,6)	16 (48,5)	17 (54,8)	17 (58,6)
ИМТ ($M \pm SD$), кг/м ²	26,78 \pm 5,32	27,39 \pm 3,35	25,68 \pm 5,43	27,19 \pm 3,49
САД ($M \pm SD$), мм рт. ст.	160,5 \pm 16,4	158,3 \pm 15,8	155,3 \pm 24,8	160,4 \pm 24,9
ДАД ($M \pm SD$), мм рт. ст.	84,3 \pm 9,6	86,1 \pm 8,6	86,9 \pm 8,8	88,9 \pm 10,7
ПАД ($M \pm SD$), мм рт. ст.	60,89 \pm 15,52	61,9 \pm 11,4	68,4 \pm 19,3	71,4 \pm 20,3
ЧСС ($M \pm SD$), уд/мин	67,4 \pm 13,6	69,1 \pm 10,4	69,3 \pm 9,85	69,5 \pm 10,8
ФВ ($M \pm SD$), %	60,47 \pm 9,1	61,0 \pm 8,49	57,72 \pm 7,55	60,91 \pm 10,57
Креатинин ($M \pm SD$), мкмоль/л	80,25 \pm 12,15	98,65 \pm 19,21	128,05 \pm 18,73	180,1 \pm 33,01
Мочевина ($M \pm SD$), ммоль/л	7,81 \pm 2,29	8,03 \pm 2,13	8,9 \pm 2,77	11,48 \pm 4,12
Мочевая кислота ($M \pm SD$), мкмоль/л	348,97 \pm 96,63	400,33 \pm 136,4	350,19 \pm 122,01	375,52 \pm 63,07
Общий холестерин ($M \pm SD$), ммоль/л	5,83 \pm 1,06	5,46 \pm 1,16	5,72 \pm 1,36	5,55 \pm 0,85
ЛПНП ($M \pm SD$), ммоль/л	3,92 \pm 1,02	3,77 \pm 1,07	3,99 \pm 1,32	3,71 \pm 0,81
ЛПВП ($M \pm SD$), ммоль/л	1,11 \pm 0,26	1,15 \pm 0,26	1,13 \pm 0,29	1,1 \pm 0,29
Коэффициент атерогенности, $M \pm SD$	4,5 \pm 1,54	3,97 \pm 1, 38	4,36 \pm 1,28	4,44 \pm 1,73
Гемоглобин ($M \pm SD$), г/л	126,25 \pm 13,3	121,66 \pm 11,96	121,58 \pm 13,31	112,6 \pm 11,5
Протеинурия ($M \pm SD$), мг/сут	18,42 \pm 8,1	36,33 \pm 10,22	44,03 \pm 12,73	101,8 \pm 39,5
СКФ по СКД-ЕРІ ($M \pm SD$), мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	69,88 \pm 9,39	53,73 \pm 5,2	35,52 \pm 4,47	25,14 \pm 3,35

Таблица 2

Показатели жесткости артерий у обследованных пациентов в зависимости от СКФ, $n=121$

Показатель	1-я группа (контрольная), СКФ ≥ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=28$)	2-я группа, СКФ 45–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=33$)	3-я группа, СКФ 30–44 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=31$)	4-я группа, СКФ 15–29 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($n=29$)
СРПВ ($M \pm m$), м/с	15,9 \pm 2,29	17,93 \pm 1,55***	19,61 \pm 2,65***	21,25 \pm 3,72***
ЛПИ, $M \pm m$	1,01 \pm 0,18	1,09 \pm 0,08*	1,13 \pm 0,19**	1,04 \pm 0,17
ИА, $M \pm m$	0,99 \pm 0,1	0,97 \pm 0,12	0,96 \pm 0,1	0,97 \pm 0,13

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ — по сравнению с показателями в контрольной группе

зателя СКФ, рассчитанной по формуле СКД ЕРІ ($r=0,78$, $\rho<0,001$) и обратная — от уровня креатинина ($r=-0,74$, $\rho<0,05$).

Во всех группах больных уровень протеинурии имел высокую корреляционную зависимость от уровня креатинина ($r=0,7$, $\rho<0,01$), наиболее высокую зависимость наблюдали в группе больных со СКФ 15–29 мл/мин на 1,73 м² ($r=0,91$, $\rho<0,05$).

В Рекомендациях Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008 г.) рекомендовано измерение СРПВ и указано, что показатель СРПВ от сонной к бедренной артерии более 12 м/с и величина ЛПИ ниже 0,9 являются прогностическими для сердечно-сосудистого риска [3]. Данные, полученные S. Meaume и соавт., при наблюдении за пациентами старше 70 лет с сердечно-сосудистой патологией в течение 30 мес показали, что сердечно-сосудистая смертность ассоциируется с величиной каротидно-фemorальной СРПВ, равной 15,4±3,4 м/с [14]. В нашем исследовании у пациентов старческого возраста с ИБС, АГ и сохраненной функцией почек (СКФ >60 мл/мин на 1,73 м²) лодыжечно-плечевая СРПВ составила 15,9±2,29 м/с. При сочетании сердечно-сосудистой патологии с ХБП III стадии СРПВ увеличивается до 18,8±2,15 м/с, в сочетании с ХБП IV стадии — увеличивается до 21,25±2,29 м/с. СРПВ достоверно возрастает при снижении СКФ на каждые 15 мл/мин на 1,73 м².

Проспективное исследование в популяции больных старше 65 лет с ХБП при умеренном снижении СКФ (менее 80 мл/мин на 1,73 м²) выявило связь ЛПИ ниже 0,9 и выше 1,4 с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [11]. В нашем исследовании ЛПИ <0,9 был зарегистрирован у 17,9 % ($n=5$) пациентов в контрольной группе при средних значениях СКФ 71,33±3,2 мл/мин на 1,73 м² (по СКД ЕРІ) и у 17,2 % пациентов ($n=5$) в 4-й группе при средних значениях СКФ 24,0±4,1 мл/мин на 1,73 м², ЛПИ >1,4 выявлен у одного пациента (мужчина 87 лет) в 3-й группе со СКФ 41 мл/мин на 1,73 м². У пациентов с III и IV стадией ХБП ($n=93$) нами выявлена корреляционная зависимость показателей СРПВ от уровня креатинина крови, ЧСС, ФВ ЛЖ, ДАД. При СКФ >60 мл/мин на 1,73 м² установлена связь ИА с уровнем САД и ДАД. В нашем исследовании у пациентов с III и IV стадией ХБП выявлена прямая корреляционная зависимость ИА

от показателей СКФ, определенной по формуле СКД-ЕРІ, и обратная зависимость — от уровня креатинина крови, что не согласуется с данными большинства исследований, в которых наблюдается увеличение ИА при увеличении жесткости артерий. Однако опубликованы данные и о снижении ИА при увеличении артериальной жесткости, в частности у больных с сахарным диабетом [7].

Таким образом, основной показатель артериальной жесткости — СРПВ — в нашем исследовании у пациентов старческого возраста с III и IV стадией ХБП в сочетании с АГ и ИБС зависит от функции почек — уровня СКФ и креатинина сыворотки крови, а также зависит от ФВ ЛЖ, уровня ДАД. Учитывая противоречивость полученных нами данных о связи ИА с функцией почек, мы не можем прийти к заключению о диагностическом значении этого параметра артериальной жесткости у данной категории больных.

Выводы

Исследование параметров артериальной жесткости у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией показало, что ухудшение функции почек при III и IV стадии хронической болезни почек приводит к достоверному увеличению скорости распространения пульсовой волны, что позволяет использовать этот показатель для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Необходимо проведение дальнейшего исследования показателей индекса аугментации у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистой патологией для уточнения его диагностической значимости.

Литература

1. Бойцов С. А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертонии — старый вопрос в свете новых данных // Тер. арх. 2009. № 12. С. 5–11.
2. Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С. и др. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // Клин. геронтол. 2011. № 1–2. С. 73–78.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2008. № 7(6). Прилож. 2.
4. Ефремушкина Г. Г., Филиппова Т. В., Денисова Е. А. Гемодинамика в магистральных артериях больных с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2010. № 2. С. 74–79.

5. *Национальные рекомендации*. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2012.
6. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Борисочева Н. В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки // Кардиология. 2009. № 1. С. 59–64.
7. Cheng L. T., Tang L. G., Cheng L. et al. Limitation of the augmentation index for evaluating arterial stiffness // Hypertens. Res. 2007. Vol. 30. № 8. P. 713–722.
8. Clase C. M., Garg A. X., Kiberd B. A. Prevalence of low glomerular filtration in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Amer. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 5. P. 1338–1349.
9. Franklin S. S. Hypertension in older people: part 1 // J. clin. Hypertens. (Greenwich). 2006. Vol. 8. № 6. P. 444–449.
10. Hansen T. W., Li Y., Staessen J. A. et al. Independent prognostic value of the ambulatory arterial stiffness index and aortic pulse wave velocity in a general population // J. Hum. Hypertens. 2008. Vol. 22. № 3. P. 214–216.
11. Ix J. H., Katz R., De Boer I. H. et al. Association of Chronic Kidney Disease with the Spectrum of Ankle Brachial Index: The Cardiovascular Health Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. № 13. P. 1176–1184.
12. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Europ. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2588–2605.
13. Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J. et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly // Kidney Int. 2003. Vol. 63. № 3. P. 1121–1129.
14. Meaume S., Benetos A., Henry O. F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. Vol. 21. № 12. P. 2046–2050.
15. Mitchell G. F., Parise H., Benjamin E. J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study // Hypertension. 2004. Vol. 43. P. 1239–1245.
16. Nürnbergger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A. M. et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk // J. Hypertens. 2002. Vol. 20. № 12. P. 2407–2414.
17. Roderick P. J., Atkins R. J., Smeeth L. et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom // Amer. J. Kidney Dis. 2009. Vol. 53. № 6. P. 950–960.
18. Ryan T. P., Fisher S. G., Elder J. L. et al. Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function // Amer. J. Nephrol. 2009. Vol. 29. № 6. P. 620–625.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 320–325

V. M. Guseva¹, N. O. Zakharova², D. P. Kurmaev²

ARTERIAL STIFFNESS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, IN COMBINATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND HYPERTENSION

¹ Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans, 43 ul. XXII Partsyezda, Samara 443063;

² Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

The effect of renal dysfunction in combination with arterial hypertension and coronary heart disease (CHD) on the arterial stiffness in elderly patients was studied. The study included 121 patients (56 men and 65 women) aged 75 to 90 years with chronic kidney disease (CKD): 93 patients with stage III and IV CKD and 28 patients with stage I and II CKD with a glomerular filtration rate (GFR) of more than 60 ml/min per 1,73 m² (control group). To study the method of arterial stiffness ankle-brachial sphygmography, the authors defined parameters of pulse wave velocity (PWV), ankle-brachial index and augmentation index. In elderly patients with CHD, hypertension and I–II stage CKD PWV was 15,9±2,29 m/s, in combination with stage III CKD PWV was 18,8±2,15 m/s, in combination stage IV CKD PWV was 21,25±2,29 m/s. PWV was significantly increased with a decrease in GFR per 15 ml/min per 1,73 m². The researchers found that the decline in renal function in stages III and IV CKD lead to a significant increase in PWV in elderly patients, which allows using this indication to assess the state of the cardiovascular system.

Key words: arterial stiffness, chronic kidney disease, old age, hypertension, coronary heart disease

Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова

АПОПТОЗ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ В РАЗВИТИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru

Для определения патогенетической роли апоптоза и интерстициального миокардиального фиброза в развитии ремоделирования миокарда и его дисфункции обследованы 84 больных пожилого возраста с артериальной гипертонией (АГ) II стадии методами эхо- и доплерокардиографии, иммуноферментного анализа сывороточного уровня промозгового натрийуретического пептида, маркеров обмена коллагена, апоптозной активности. Установлено, что нормальной геометрической модели сердца при АГ соответствовал низкий уровень апоптоза кардиомиоцитов и интерстициальной фибропластической активности. Структурная перестройка миокарда от концентрической до эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования ЛЖ характеризовалась более выраженным клеточным апоптозом и фиброзообразованием в экстрацеллюлярном матриксе, преобладанием коллагеносинтеза над коллагенодеградацией, прогрессированием миокардиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, апоптоз, обмен коллагена, ремоделирование миокарда, миокардиальная дисфункция

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с возрастом, занимают лидирующее положение в структуре причин инвалидности и смертности населения России и развитых стран. В их патогенезе значимую роль играют ускорение гибели кардиомиоцитов, нарушение процессов пролиферации и замещение функционально активных клеток миокарда интерстициальной соединительной тканью, приводящие к развитию ХСН. Согласно современной модели патогенеза ХСН, важное значение в прогрессировании систолической и/или диастолической дисфункции придается сокращению числа функционирующих миокардиальных клеток вследствие их индуцированной гибели в результате некроза либо апоптоза [3, 5].

В результате физиологического апоптоза ежегодно погибает 45×10^6 кардиомиоцитов ЛЖ, при патологическом — в 200 раз больше. Апоптоз — ведущая причина снижения систолической функ-

ции и прогрессирования дилатации желудочков у больных с ХСН [8].

Старение, протекающее на фоне гипертонической болезни (ГБ), сопровождается ускорением развития повреждений эндотелиоцитов, гладкомышечных элементов сосудов, кардиомиоцитов и других клеток с их последующей гибелью, среди причин которой значительное место принадлежит апоптозу. Существование нескольких возможных путей его запуска и прогрессирования в большей мере способствует развитию поражений органов-мишеней. Дисбаланс между количеством апоптозно поврежденных и вновь образовавшихся кардиомиоцитов, накопление среди них функционально неполноценных стареющих клеток определяет прогрессирование ХСН [7, 13].

Типовой реакцией развития апоптоза считается усиление митохондриального пути, связанного с высвобождением цитохрома-С и образованием апоптосом, инициирующих каспазный путь, а также активация *Fas*-зависимого мембранного пути апоптоза, сопровождающегося изменениями фосфолипидного состава плазматической мембраны клеток.

Апоптозный путь гибели кардиомиоцитов запускается воспалительными реакциями, ишемией и гипоксией на фоне уменьшения кровоснабжения органа [6]. На поверхности кардиомиоцитов экспрессируются рецепторы «смерти». Одним из механизмов усиления апоптоза в кардиомиоците признается индукция каспазного каскада, проявляющаяся повышенной активностью эффекторной каспазы-3 [2], образующейся путем протеолиза из прокаспазы-3. На завершающих этапах апоптоза протеолитический фермент каспаза-8 активирует каспазу-3, выполняющую роль «центрального перекрестка» апоптозного процесса и запускающую генетическую программу гибели клеток, после чего завершающий этап апоптозного демонтажа становится необратимым.

Особый научно-практический интерес представляет анализ процессов регуляции апоптоза кардиомиоцитов и изменений внеклеточного матрикса, взаимосвязи запрограммированной клеточной гибели, миокардиальной дисфункции и процессов фиброобразования миокарда.

Гипертрофия и ремоделирование миокарда при ГБ сопряжены с активацией ренин-ангиотензиновой системы [17]. Ангиотензин II регулирует на клеточном уровне продукцию трансформирующего фактора роста β_1 (*TGF- β_1*), [9] с которым связывают развитие интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [12, 16]. Он обладает плейотропным свойством, проявляя про- или антиапоптотные свойства [11]. Ростовый фактор способствует хемотаксису макрофагов и фибробластов, пролиферации клеток матрикса, их трансформации в миофибробласты [14], регулирует синтез и деградацию коллагена.

Апоптоз клеток гипертрофированного миокарда имеет ряд специфических морфологических особенностей. В кардиомиоцитах желудочков выявлено повышенное количество лизосомальных структур, высокая лизосомальная и аутофагоцитарная активность, указывающая на цитоплазматическую дегенерацию под контролем самоконтролируемого запрограммированного аутолиза [18]. Хронический саморазрушающий протеолиз в пораженных кардиомиоцитах может привести к их контролируемой гибели в гипертрофированном миокарде.

Важной практической задачей считается определение интенсивности апоптоза у пожилых больных с сердечной недостаточностью вследствие миокардиальной дисфункции и ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертонии (АГ) с точки зрения прогнозирования заболевания.

Исследование маркеров апоптоза в совокупности с оценкой интенсивности процессов интерстициального фиброобразования у больных старшего возраста с гипертонической болезнью, их патогенетической связи с формированием ХСН ранее не проводилось.

Цель настоящего исследования — оценка патогенетической роли процессов апоптоза, интерстициального миокардиального фиброза в развитии ремоделирования миокарда и его дисфункции у больных пожилого возраста с АГ.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование 84 пациентов пожилого возраста, страдающих АГ II стадии, средний возраст которых был равен $68,3 \pm 1,8$ года, длительность АГ — $8,6 \pm 1,4$ года. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, ГБ III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Миокардиальную дисфункцию верифицировали эхо- и доплерокардиографическими методами с применением УЗ-сканера «MyLab15» («Esoate/PieMedical», Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, его конечный систолический и конечный диастолический размеры, рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ, массу миокарда ЛЖ и ее индекс. Систолическую дисфункцию ЛЖ (СДЛЖ) верифицировали по возрастанию показателей КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, снижению ФВ ЛЖ. Диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) устанавливали на основе изменений скоростей раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ, характеризующих трансмитральный диастолический поток, времени изоволюмического расслабления.

Исследовали уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП), секретируемого кардиомиоцитами желудочков, который признается биомаркером левожелудочковой дисфункции, более чувствительным и специфичным по сравнению с эхо-КГ в отношении предсказательной ценности развития ХСН [4].

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ устанавливали по классификации А. Ganau и соавт. (1992) в модификации R. V. Devereux, диагностировали дополнительные геометрические модели сердца — эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ЭГЛЖ), концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) и его концентрическую гипертрофию (КГЛЖ) [10].

Выраженность интерстициального миокардиального фиброза оценивали при сопоставлении результатов разных методов исследования: расчета объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК, %) по методике J. Shirani и соавт.

[15] (1992) и определения концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена. Содержание предшественника матриксной металлопротеиназы-1 (PRO-MMP1, R&D Systems, США), её тканевого ингибитора — TIMP-1 (eBioscience, США), TGF- β 1 (DRG, Германия), концентрации N-концевого предшественника МНУП — Nt-proBNP (Biomedica, Австрия) в сыворотке крови исследовали с помощью твердофазного иммуоферментного анализа, основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послыонного связывания со специфичными антителами.

Уровень сывороточной каспазы-3 оценивали с помощью ферментно-связанного иммуносорбентного анализатора «Human Caspase-3» компании «Bender MedSystems GmbH» (Австрия).

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 выяснения силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, первоначально определена интенсивность клеточного апоптоза. Учитывая вариабельность полученных результатов, проведена рандомизация по уровню каспазы-3 и выделены группы пациентов с ее условно низким — 32 больных и высоким содержанием — 52 человека. В сформированных группах для анализа выраженности процесса интерстициального фиброобразования в миокарде при разной степени апоптозного повреждения его клеток проведена оценка концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена (табл. 1).

В выделенных группах найдены достоверные отличия как по содержанию интерстициального коллагена в миокарде, так и по уровню сывороточных маркеров его обмена — TGF- β 1 и TIMP1 ($p < 0,01$). Низкому уровню каспазы-3 соответствовали более высокие значения PRO-MMP1, и наоборот.

Корреляционная связь между уровнем каспазы-3 и тканевого фактора роста, отражающего интенсивность миокардиального фиброза, достигала средней силы ($r=0,44$), а с TIMP1 была выражена слабее ($r=0,36$).

Ремоделирование миокарда на фоне ГБ инициируется воздействием комплекса факторов, среди которых важную роль играют процессы апоптоза и фиброзного замещения погибших клеток. Интенсивность указанных процессов определяет вариант ремоделирования и темп прогрессирования ХСН [1, 3]. У больных пожилого возраста с низким уровнем каспазы-3 геометрические характеристики миокарда, соответствующие аналогичным показателям практически здоровых лиц среднего возраста, установлены у 16 человек (19%). При высокой интенсивности апоптоза у 38 (45,2%) больных преимущественным вариантом геометрической модели сердца оказались КГЛЖ и КРЛЖ — у 18 (21,4%), более редкая форма ремоделирования — ЭГЛЖ — у 12 (14,3%) больных (табл. 2).

Показатели ОФИК при КГЛЖ — $4,9 \pm 0,8\%$ и КРЛЖ — $8,2 \pm 1,0\%$ достоверно превышали объем интерстициального фиброзного замещения в миокарде пожилых лиц с нормальной геометрией сердца, их ОФИК составил $2,7 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$), указывая на тенденцию формирования неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда вследствие избыточного развития экстрацеллюлярного матрикса. Отмеченный факт верифицировался повышенной пролиферативной активностью фибробластов, подтверждаемой увеличением концентрации TGF- β 1. Его высокое содержание в сыворотке крови, существенно превышающее показатель пациентов с нормальной геометрией мио-

Таблица 1

Показатели каспазы-3 и сывороточных маркеров обмена коллагена у больных пожилого возраста с АГ

Группа	Caspase-3, нг/мл	ОФИК, %	TGF- β 1, пг/мл	PRO-MMP1, нг/мл	TIMP1, г/мл
С низким уровнем каспазы-3, n=32	6,8 \pm 0,9	3,2 \pm 0,8	193,5 \pm 17,1	14,5 \pm 0,7	285,6 \pm 33,7
С высоким уровнем каспазы-3, n=52	19,7 \pm 1,6	7,6 \pm 1,1	322,8 \pm 19,8	9,7 \pm 0,9	627,3 \pm 25,8
p	0,041	0,005	0,002	0,009	0,001

Показатели выраженности интерстициального миокардиального фиброза и апоптоза у больных пожилого возраста с АГ при разных видах ремоделирования миокарда

№ п/п	Группа	Caspase-3, нг/мл	TGF-β ₁ , пг/мл	PRO-MMP1, нг/мл	TIMP1, пг/мл	ОФИК, %
1.	Нормальная геометрия, n=16	7,6±1,1	188,9±15,6	14,5±0,7	285,6±30,1	2,7±0,6
2.	КГЛЖ, n=38	16,5±1,3	233,8±19,8	12,1±0,8	492,4±23,9	4,4±0,6
3.	ЭГЛЖ, n=12	18,4±1,2	284,6±12,7	11,6±1,2	563±21,4	4,9±0,8
4.	КРЛЖ, n=18	20,3±1,1	354,8±14,8	8,2±0,9	722±22,6	8,2±1,0
	<i>p</i>	<i>p</i> ₁₋₂ =0,004 <i>p</i> ₁₋₃ =0,000 <i>p</i> ₁₋₄ =0,000	<i>p</i> ₁₋₃ =0,0002 <i>p</i> ₂₋₃ =0,001	<i>p</i> ₂₋₃ =0,0042	<i>p</i> ₁₋₂ =0,003 <i>p</i> ₂₋₃ =0,006	<i>p</i> ₁₋₃ =0,002

Таблица 3

Маркеры интенсивности апоптоза и фиброза у больных пожилого возраста с АГ при разных видах миокардиальной дисфункции

Группа	Nt-proBNP, фмоль/мл	Caspase-3, нг/мл	ОФИК, %	PRO-MMP1, нг/мл	TIMP1, пг/мл
Пациенты с ДДЛЖ, n=72	18,7±3,1	10,4±1,1	3,6±0,7	11,6±1,2	577±21,4
Пациенты с СДЛЖ+ДДЛЖ, n=12	37,2±3,8	16,5±1,3	7,8±0,9	8,2±0,9	738±22,6
<i>p</i>	0,02	0,03	0,02	0,004	0,006

карда — 188,9±15,6 пг/мл, выявлено у больных ГБ с ЭГЛЖ — 284,6±12,7 пг/мл ($p=0,0002$) и с КРЛЖ — 354,8±14,8 пг/мл ($p=0,0002$).

Концентрации *PRO-MMP1*, контролирующего деградацию коллагена в процессе фиброобразования, и её тканевого ингибитора в сыворотке крови отличались у больных с разными типами ремоделирования сердца. Наибольшее значение *PRO-MMP1* (14,5±0,7 нг/мл) и наименьшее *TIMP-1* (285,6±30,1 пг/мл) отмечено у пациентов с нормальной геометрией, а их обратное соотношение — 8,2±0,9 нг/мл и 722±22,6 пг/мл — у больных с КРЛЖ. Подобное изменение указанных энзимов — относительно высокое значение *PRO-MMP1* и низкое *TIMP1* — свидетельствовало об активности коллагеносинтеза, а противоположное сочетание — низкой концентрации *PRO-MMP1* и высокой её ингибитора *TIMP1* расценивали как маркер прогностически неблагоприятных вариантов геометрических моделей сердца — ЭГЛЖ или КРЛЖ.

Наименьшая активность каспазы-3 определена в группе больных ГБ с нормальной геометрией миокарда — 7,6±1,1 нг/мл, что отражало слабую выраженность апоптоза. У пациентов с КГЛЖ и ЭГЛЖ её уровень значительно возрастал — до 16,5±0,6 и 18,4±1,2 нг/мл, а у больных с КРЛЖ достигал максимума — 20,3±1,1 нг/мл, свидетельствуя об ускоренной гибели кардиомио-

цитов, индуцирующей фибропластические реакции во внеклеточном матриксе.

Важное научно-практическое значение имеет установление выраженности процессов фиброза и апоптоза у больных пожилого возраста с ГБ в зависимости от вида миокардиальной дисфункции, диастолический вариант которой — ДДЛЖ — установлен у 72 пациентов, а систолидиастолический — СДЛЖ+ДДЛЖ — у 12 (табл. 3).

Судя по результатам оценки *Nt-proBNP*, выделенные группы достоверно отличались по выраженности левожелудочковой недостаточности ($p<0,05$).

При сочетанной миокардиальной дисфункции показатель выраженности апоптоза достоверно превышал аналогичный у пациентов с ДДЛЖ ($p<0,05$).

Уровень ОФИК при изолированной ДДЛЖ оказался ниже, чем у больных ГБ при сочетании СДЛЖ и ДДЛЖ ($p<0,05$), концентрация сывороточных маркеров обмена коллагена *PRO-MMP1* и *TIMP1* достоверно возрастала ($p<0,01$) по мере усугубления миокардиальной дисфункции, что подтверждает гипотезу о прогрессировании дисфункции миокарда на фоне увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса в миокарде за счет фиброзной ткани [3].

Заключение

Исследования интенсивности процессов апоптоза кардиомиоцитов и интерстициального фиброза в миокарде у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией с разными типами ремоделирования сердца позволили заключить, что нормальной геометрической модели соответствовал низкий уровень апоптозной и фибропластической активности, процесс интерстициальной коллагенодеградации доминировал над коллагеносинтезом. Формирование структурной перестройки миокарда от концентрической гипертрофии ЛЖ до его концентрического ремоделирования характеризовалось усилением выраженности клеточного апоптоза и фиброзообразования в экстрацеллюлярном матриксе, прогрессирующим миокардиальной дисфункцией на фоне артериальной гипертензии от диастолического к систолическому варианту.

Литература

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Благодоров М. Л., Онуфриев М. В., Демуров Е. А. и др. Оценка активности каспазы-3 в ткани миокарда кроликов при экспериментальной гемодинамической перегрузке левого желудочка сердца // Биомедицинская химия. 2011. № 6. С. 719–725.
3. Калужин В. В., Тепляков А. Т., Вечерский Ю. Ю. и др. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение действующей парадигмы // Бюл. Сибир. мед. 2007. № 4. С. 71–79.
4. Костоева А. У., Мазур Н. А., Масенко В. П. и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2009. № 12. С. 33–38.
5. Макаров А. И., Салмаси Ж. М., Санина Н. П. Апоптоз и сердечная недостаточность // Сердеч. недостаточность. 2003. № 3. С. 312–314.
6. Симоненко В. Б., Бойцов С. А., Глухов А. А. Апоптоз и патология миокарда // Клин. мед. 2000. № 8. С. 12–16.
7. Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. 2012. № 3. С. 53–64.
8. Anversa P., Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart // Circulat. Res. 1998. Vol. 83(1). P. 1–14.
9. Ford C. M., Li S., Pickering J. C. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19. P. 1843–1851.
10. Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. P. 1550–1558.
11. Hu X., Zuckerman K. S. Transforming growth factor: signal transduction pathways, cell cycle mediation, and effects on hematopoiesis // J. Hematother. Stem. Cell. Res. 2001. Vol. 10. P. 67–74.
12. Intengan H. D., Schiffrin E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis // Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 581–587.
13. Nadal-Ginard B., Kajstura J., Leri A., Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure // Circulat. Res. 2003. Vol. 92. № 2. P. 139–150.
14. Powell D. W., Mifflin R. C., Valentich J. D. et al. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease // Amer. J. Physiol. 1999. Vol. 277. P. 1–9.
15. 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.
16. Villarreal F. J., Dillmann W. H. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels for TGF β , fibronectin, and collagen // Amer. J. Physiol. 1992. Vol. 262. P. 1861–1866.
17. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling // Amer. J. Cardiol. 2001. Vol. 87. № 8A. P. 10–17.
18. Yamamoto S., Sawada K., Shimomura H. et al. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium // J. molec. cell. Cardiol. 2000. Vol. 32. P. 161–175.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 326–330

N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova

APOPTOSIS AND INTERSTITIAL FIBROSIS IN DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL REMODELLING IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: gorsh@kursknet.ru

To determine the apoptosis and interstitial myocardial fibrosis pathogenetic role in development of myocardium dysfunction we surveyed 84 patients of elderly age suffering from an arterial hypertension (AH) II stage by methods of echo- and dopplercardiometry, enzyme multiplied immunoassay of *Nt-proBNP* level, serumal markers of collagen exchange, apoptosis activity. The patients with normal geometrical model of heart due to AH demonstrated a low level of apoptosis and fibrosis activity. Structural reorganization of a myocardium from concentric to eccentric hypertrophy and concentric remodeling of left ventricle was characterized by strengthening of cellular apoptosis and interstitial myocardial fibrosis in extracellular matrix expressiveness, prevalence of collagen synthesis over collagen degradation, progressing of myocardium dysfunction.

Key words: arterial hypertension, apoptosis, collagen exchange, heart remodelling, myocardium dysfunction

*Т. В. Павлова, К. И. Процаев, Н. М. Позднякова, В. Н. Лёгкий, В. В. Башук,
А. В. Нестеров, Е. С. Малютина, Л. А. Павлова*

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ ПРИ ПРОЦЕССАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;
e-mail: prashchayeu@yandex.ru

В статье на оригинальном клиническом и цитоморфологическом материале рассмотрены морфофункциональные характеристики эритроцитов в клинических моделях преждевременного старения (при эссенциальной артериальной гипертензии, ИБС и сахарном диабете). Показано, что при процессах старения и преждевременного старения происходят изменения формы и размеров клеток, нарушаются межклеточные взаимодействия, изменяется эластичность мембран клеток и активизируются процессы клеточной деструкции.

Ключевые слова: эритроциты, преждевременное старение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет

Не вызывает сомнения, что предупреждение преждевременного старения человека и продление активного долголетия — важная медицинская, медико-биологическая и медико-социальная проблема [1, 4, 6]. На сегодня существует твердое убеждение в том, что характеристики крови достоверно отражают процессы, происходящие в организме [3, 5, 7, 8]. Поэтому параметры, отражающие характеристики крови, могут выступать в качестве интегрального критерия преждевременного старения [2]. Однако характеристики крови в этом плане изучены не до конца. В то же время, определение биологического возраста и критериев преждевременного старения необходимо для разработки профилактических программ и продления периода активного долголетия. Вот почему исследование морфологических и морфофункциональных характеристик крови как геротропной ткани является актуальным.

Цель работы — изучение морфофункциональных характеристик эритроцитов как геротропных клеток-мишеней.

Материалы и методы

Клиническими базами исследования явились Муниципальная городская клиническая больница № 2 и Городская поликлиника № 7 Белгорода. Морфологическую часть исследования проводили в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий Белгородского государственного национального исследовательского университета.

В исследование были включены 83 человека: 40 — среднего возраста и 43 — пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1-я — практически здоровые люди ($n=21$): а — среднего возраста (40–49 лет) — $n=11$ (7 мужчин, 4 женщины), средний возраст $44,1 \pm 2,2$ года; б — пожилого возраста (60–69 лет) — $n=10$ (14 мужчин, 16 женщин), средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года;

2-я — пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ), $n=21$: а — среднего возраста (40–49 лет) — $n=10$ (6 мужчин, 4 женщины), средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года; б — пожилого возраста (60–69 лет) — $n=11$ (5 мужчин, 6 женщин), средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года; при этом все пациенты страдали АГ II–III степени, II–IV степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф;

3-я — пациенты, страдающие АГ и ИБС ($n=23$): а — среднего возраста (40–49 лет) — $n=11$ (6 мужчин, 5 женщин), средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года; б — пожилого возраста (60–69 лет) — $n=12$ (7 мужчин, 5 женщин), средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года; все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, III–IV степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС

в виде стенокардии напряжения I–III ФК, ХСН I–II ФК по классификации NYHA;

4-я — пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2-го типа ($n=18$): а — среднего возраста (40–54 года) — $n=8$ (4 мужчины, 4 женщины), средний возраст $48,2 \pm 2,6$ года; б — среднего возраста (60–69 лет) — $n=10$ (3 мужчины, 7 женщин), средний возраст $65,6 \pm 2,1$ года; все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, IV степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I–III ФК, ХСН I–II ФК по классификации NYHA, СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести.

АГ, ИБС и СД 2-го типа были избраны в качестве клинических моделей преждевременного старения; выбор был обусловлен тем, что при этих заболеваниях биологический возраст человека достоверно опережает календарный.

Было проведено сканирование эритроцитов методом зондовой и растровой микроскопии с элементным анализом. Зондовую сканирующую микроскопию проводили на сканирующем зондовом микроскопе «Ntegra-Aura» (Компания «НТ-МДТ», Зеленоград, Россия). Осуществляли забор крови, проводили приготовление образцов крови, сканирование клеток в режиме полуконтактной атомно-силовой микроскопии и измеряли геометрические параметры клеток. При этом образцы готовили из суспензии нативных эритроцитов, предварительно отмытых от плазмы, путем нанесения капли на чистое обезжиренное предмет-

ное стекло (особенностью является то, что брали стекла для иммуногистохимии, что исключало искажение результатов вследствие иммунных реакций). Образец помещали во влажную камеру, насыщенную парами воды, закрытую мембраной, и проводили сканирование в парах воды в полуконтактном режиме, используя коммерческие Si или SiN-кантилеверы серии NSG 01 (НТ-МДТ, Россия) в режимах постоянного или прерывистого контактов на приборе «Ntegra-Aura» (Компания «НТ-МДТ», Зеленоград, Россия). Обработку и построение АСМ-изображений проводили при помощи программного обеспечения Nova («НТ-МДТ», Россия) и ImageAnalysis («НТ-МДТ», Россия). Этот способ позволяет сократить время исследования и получать сканы клеток с высоким разрешением, сохраняя их жизнеспособность, нативные размеры и форму. Для электронной микроскопии образцы готовили таким же образом и затем просматривали в растровых микроскопах «FE1 Quanta 200 3D», а также «FE1 Quanta 600 FEG» (Нидерланды–Чехия).

Результаты и обсуждение

При анализе результатов проведения атомно-силовой микроскопии эритроцитов оказалось, что у практически здоровых людей среднего возраста в абсолютном большинстве случаев были получены сканы клеток правильной формы и размеров ($97,5 \pm 0,3$ % клеток от общего числа сканированных эритроцитов), *рис. 1*. В полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа ($2,0 \pm 0,2$ %) и клетки-тени ($3,5 \pm 0,3$ % клеток).

У практически здоровых людей пожилого возраста наблюдалась схожая картина. В абсолютном большинстве случаев были получены сканы клеток правильной формы ($96,8 \pm 0,4$ % клеток от общего числа сканированных эритроцитов), в полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа ($2,3 \pm 0,2$ %) и клетки-тени ($3,9 \pm 0,3$ % клеток). При этом достоверных отличий по сравнению с параметрами эритроцитов у людей среднего возраста выявлено не было ($p > 0,05$).

При сканировании эритроцитов у больных среднего возраста с АГ наблюдали следующие изменения: появлялись эритроциты с эффектом «спущенного мяча» ($2,0 \pm 0,1$ % эритроцитов от общего числа сканированных клеток), что не наблюдалось у практически здоровых людей и свидетельствовало о нарушении эластичности мембран, повышалась сладжированность ($7,1 \pm 0,2$ % клеток,

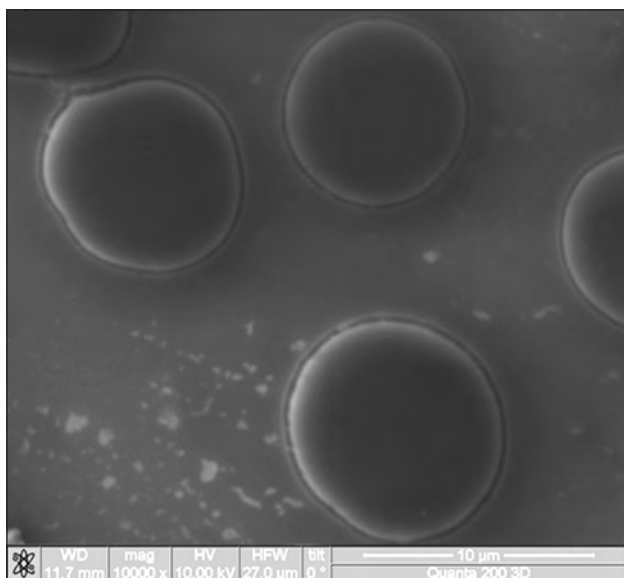


Рис. 1. Эритроциты у практически здоровых людей (ув. 10 000)

$\rho < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми среднего возраста), вследствие нарушения стабильности плазмолемм увеличивалось количество клеток неправильной формы (до $6,1 \pm 0,3\%$, $\rho < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми среднего возраста), при этом количество клеток-теней достоверно не отличалось ($\rho > 0,05$) от их содержания в крови здоровых людей и составило $3,7 \pm 0,3\%$ от общего числа сканированных эритроцитов.

Аналогичные данные были получены при сканировании эритроцитов у людей пожилого возраста, страдающих АГ: появлялись эритроциты с эффектом «спущенного мяча» ($2,2 \pm 0,2\%$ эритроцитов от общего числа сканированных клеток), что не наблюдалось у практически здоровых людей, повышалась сладжированность ($7,4 \pm 0,2\%$ клеток, $\rho < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста), вследствие нарушения стабильности плазмолемм увеличивалось количество клеток неправильной формы (до $6,2 \pm 0,4\%$, $\rho < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста), при этом количество клеток-теней достоверно не отличалось ($\rho > 0,05$) от их содержания в крови здоровых людей и составило $3,8 \pm 0,2\%$ от общего числа сканированных эритроцитов. В целом, при АГ достоверных отличий между группами людей среднего и пожилого возраста выявлено не было.

В то же время, при сканировании эритроцитов у больных с АГ в сочетании с ИБС наблюдали более выраженные изменения.

У людей среднего возраста, страдающих АГ и ИБС, наблюдали следующие изменения: количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» возрастало до $5,1 \pm 0,1\%$ от общего числа сканированных эритроцитов, повышалась сладжированность — $11,1 \pm 0,2\%$, количество неправильных форм эритроцитов также возрастало — $9,1 \pm 0,1\%$, увеличивалось количество клеток-теней до $5,2 \pm 0,2\%$ (для всех показателей $\rho < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ).

У людей пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС, наблюдали следующие изменения: количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» возрастало до $5,1 \pm 0,1\%$ от общего числа сканированных эритроцитов, повышалась сладжированность — $15,1 \pm 0,2\%$, количество неправильных форм эритроцитов также возрастало — $12,2 \pm 0,1\%$, увеличивалось количество клеток-теней до $5,2 \pm 0,2\%$ (для всех показателей

$\rho < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими АГ). При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ($\rho < 0,05$), чем у людей среднего возраста с сочетанием АГ и ИБС (рис. 2, 3).

Изучение образцов крови, полученных от больных с АГ в сочетании с ИБС и СД 2-го типа, показало следующее. У людей среднего возраста наблюдали изменения, схожие с группой больных, страдающих АГ и ИБС. Количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» составило $5,2 \pm 0,2\%$ от общего числа сканированных эритроцитов, сладжированность — $12,0 \pm 0,2\%$, количество неправильных форм эритроцитов — $9,0 \pm 0,1\%$, количество клеток-теней — $5,2 \pm 0,3\%$ (для всех

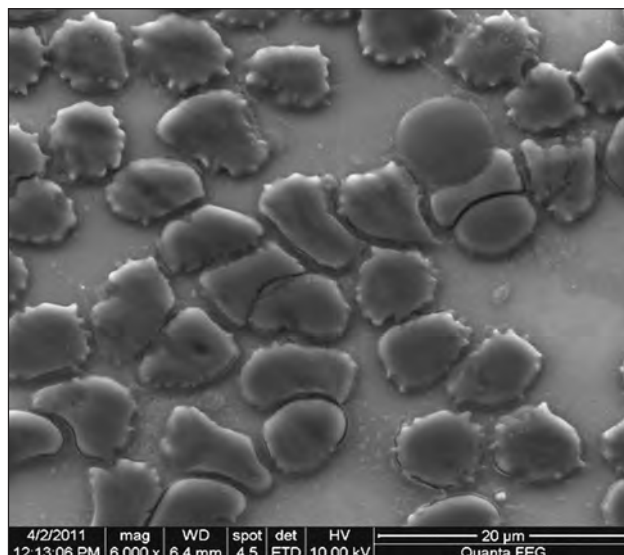


Рис. 2. Эритроциты у больных с артериальной гипертензией и ИБС (изменение формы клеток, сладжированность клеток, наличие эритроцитов с эффектом спущенного мяча, клеток-теней), ув. 6 000

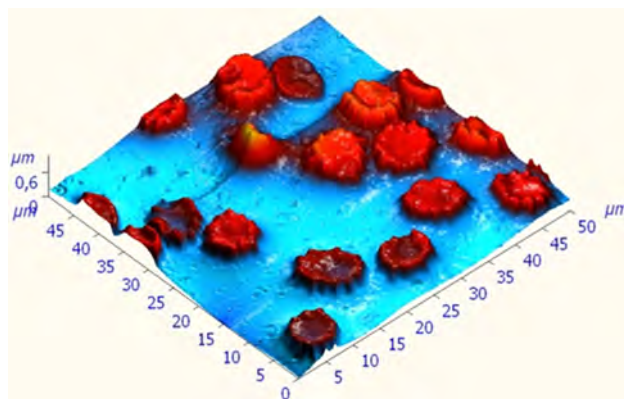


Рис. 3. Трехмерная гистограмма эритроцитов у больных с артериальной гипертензией и ИБС (атомно-силовая микроскопия, ув. 5 000)

показателей $\rho < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ, и $\rho > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ и ИБС). Вместе с тем, обращал на себя внимание факт наличия пойкилоцитоза. При этом последний проявлялся, преимущественно, в наличии макроцитов (до 8,72 μm) на фоне среднего размера клеток $7,01 \pm 0,05 \mu\text{m}$, меньше такового у практически здоровых людей среднего возраста ($7,50 \pm 0,05 \mu\text{m}$).

У людей пожилого возраста, страдающих АГ, ИБС и СД 2-го типа, наблюдали следующие изменения: количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» составило $5,2 \pm 0,1\%$ от общего числа сканированных эритроцитов, сладжированность — $15,2 \pm 0,2\%$, количество неправильных форм эритроцитов — $12,4 \pm 0,2\%$, количество клеток-теней — $5,4 \pm 0,4\%$ (для всех показателей $\rho < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими АГ, и $\rho > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ и ИБС). При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ($\rho < 0,05$), чем у людей среднего возраста с сочетанием АГ, ИБС и СД 2-го типа. При этом также обращал на себя внимание факт наличия пойкилоцитоза, проявляющегося, преимущественно, в наличии макроцитов (до 8,71 μm) на фоне среднего размера клеток $7,00 \pm 0,06 \mu\text{m}$, меньшего такового у практически здоровых людей пожилого возраста ($7,51 \pm 0,07 \mu\text{m}$).

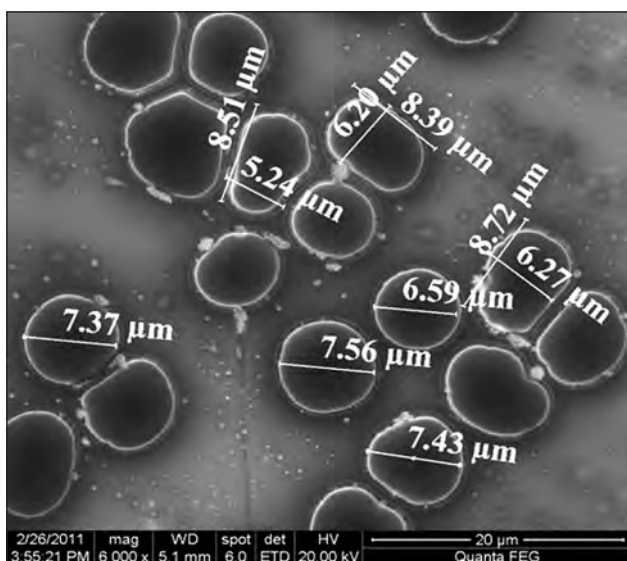


Рис. 4. Эритроциты у больных с артериальной гипертензией, ИБС и сахарным диабетом 2-го типа (пойкилоцитоз, макроцитоз), ув. 6 000

Также у людей как среднего, так и пожилого возраста отмечали эритроциты с одиночными выростами (рис. 4, 5).

Таким образом, при изучении эритроцитов с помощью сканирующей микроскопии было показано, что в зависимости от наличия/отсутствия возрастассоциированной патологии и ее тяжести происходило нарастание морфофункциональных изменений эритроцитов. Все эти изменения можно разделить на пять групп: 1) изменение формы клеток (появление неправильных форм эритроцитов, эритроцитов с одиночными выростами); 2) изменение размера клеток (пойкилоцитоз с преобладанием макроцитоза на фоне уменьшенного среднего размера клеток); 3) нарушение связей между клетками (повышение степени сладжированности); 4) нарушение эластичности мембран клеток (появление эритроцитов с эффектом «спущенного мяча»); 5) повышенная деструкция клеток (увеличение количества клеток-теней).

Выводы

При соматических заболеваниях, ассоциированных с процессами преждевременного старения, наблюдают изменения морфофункциональных свойств эритроцитов, основными из которых являются следующие: увеличение количества неправильных форм эритроцитов до 9,0% клеток от общего числа эритроцитов в кровеносном русле, количества эритроцитов с эффектом «спущенного

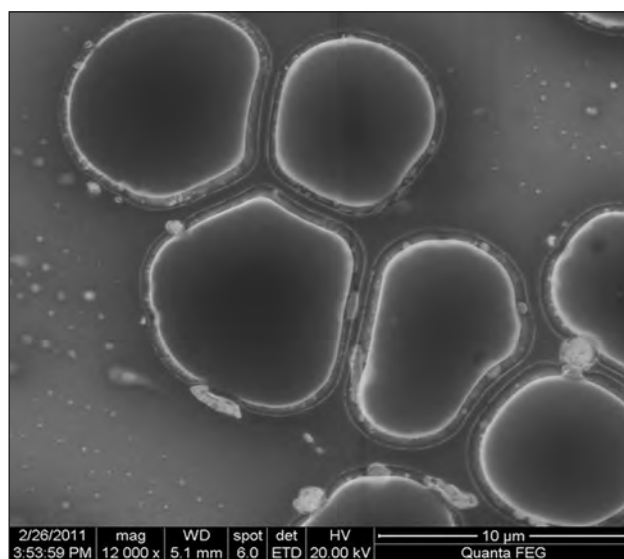


Рис. 5. Эритроциты у больных с артериальной гипертензией, ИБС и сахарным диабетом 2-го типа (неправильная форма клеток, наличие одиночных выростов), ув. 12 000

мяча» — до 5,2%, количества клеток-теней — до 5,2% и эритроцитов, вовлеченных в процессы сладжирования, — до 12,0%.

Усугубление полиморбидности генерирует появление новых негативных свойств составляющих крови как ткани-мишени преждевременного старения. В частности, при сочетании артериальной гипертензии, ИБС и сахарного диабета 2-го типа формируется пойкилоцитоз, проявляющийся в наличии макроцитов (размером до 8,7 мкм) на фоне среднего размера клеток 7,0 мкм, меньше такового у практически здоровых людей 7,5 мкм.

В целом, эритроциты можно рассматривать как клетки-мишени при процессах преждевременного старения. При этом все изменения крови, сопряженные с процессами преждевременного старения, можно отнести к пяти основным группам: 1) изменение формы клеток (появление неправильных форм эритроцитов, эритроцитов с одиночными выростами); 2) изменение размера клеток (пойкилоцитоз с преобладанием макроцитоза на фоне уменьшенного среднего размера клеток); 3) нарушение связей между клетками (повышение степени сладжированности); 4) нарушение эластичности мембран клеток (появление эритроцитов с эффектом «спущенного мяча»); 5) повышенная деструкция клеток (увеличение количества клеток-теней).

Определение морфометрических и морфофункциональных характеристик эритроцитов у клинически здоровых людей среднего возраста с известными факторами риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа можно использовать для выявления среди них лиц с явлениями преждевременного старения и разработки целевых программ коррекции их биологического возраста.

Литература

1. Аносова Е. В., Процаев К. И., Бессарабов В. И., Кривецкий В. В. Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения // Кровообіг та гемостаз. 2012. № 1–2. С. 150–152.
2. Белозерова Л. М. Определение биологического возраста по анализу крови // Клини. геронтол. 2006. Т. 12. № 3. С. 50–52.
3. Коркушко О. В., Калиновская Е. Г., Молотков В. И. Преждевременное старение человека. Киев: Здоров'я, 1979.
4. Лазебник Л. Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. 2007. № 7. С. 25–27.
5. Процаев К. И., Позднякова Н. М., Мартинес Гарсес Х. К. и др. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности // Безопасность жизнедеятельности. 2011. № 12. С. 45–51.
6. Шабалин В. Н. Основные закономерности старения организма человека // Здравоохр. РФ. 2009. № 2. С. 13–18.
7. Pearlman A. S. Reimbursement for new diagnostic imaging technologies: process, progress and problems // Amer. J. Cardiology. 2002. Vol. 90. № 10A. P. 177–207.
8. Prashchayeu K., Pavlova T., Pozdnyakova N. et al. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome // The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011. P. 127.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 331–335

*T. V. Pavlova, K. I. Prashchayeu, N. M. Pozdnyakova, V. N. Legkiy, V. V. Bashuk,
A. V. Nesterov, E. S. Maljutina, L. A. Pavlova*

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES AS TARGET CELLS IN THE PROCESSES OF EARLY AGING

Belgorod State National Research University, 85 ul. Pobedy, Belgorod; e-mail: prashchayeu@yandex.ru

The article describes the morphofunctional characteristics of erythrocytes in clinical models of early aging (essential hypertension, coronary heart disease and diabetes mellitus) by the original clinical and cytomorphological material. It is shown that in the processes of aging and early aging following effects take places: the changing of the shape and size of cells, cell-cell interactions are broken, changing the elasticity of the cell membrane is changing too and cellular destruction is promoted.

Key words: erythrocytes, early aging, arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus

Я. В. Грозева¹, С. Е. Ушакова¹, Д. И. Королёв¹, М. В. Глик²

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, 153000, Иваново, пр. Ф. Энгельса, 8; e-mail: adm@isma.ivanovo.ru; ² Ивановская клиническая больница им. Куваевых, 153000 г. Иваново, ул. Ермака, 52/2

Целью исследования являлась оценка состояния и динамики психоэмоционального статуса у больных пожилого возраста со стабильной стенокардией на фоне антиангинальной терапии. Была выявлена различная динамика стенокардического синдрома в зависимости от тяжести проявления депрессивного эпизода. Доказано, что оценка психоэмоционального статуса может оказаться перспективной для дифференцированного подбора антиангинальной терапии, поскольку назначение бета-адреноблокаторов лицам с малым депрессивным эпизодом может ухудшить показатели депрессии, тогда как назначение ивабрадина несколько улучшает психоэмоциональный статус и может быть показано при выявлении большого депрессивного эпизода.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, пациенты пожилого возраста, депрессивный синдром, ивабрадин, бета-адреноблокаторы

В гериатрической практике депрессивные расстройства устойчиво занимают первое место по частоте среди психических нарушений. Депрессии возникают в любом возрастном периоде старения, однако наибольшая подверженность депрессиям отмечается в пожилом возрасте (60–75 лет). Женщины этого возраста в три раза чаще обнаруживают признаки депрессии, чем мужчины [5–7].

Одна из причин несвоевременной диагностики психоэмоциональных расстройств у лиц пожилого возраста в том, что депрессия часто маскируется или провоцируется коморбидными соматическими заболеваниями. Отмечена связь синдрома хронической боли с депрессией, поэтому феномен соматизации депрессивных расстройств характерен в пожилом возрасте [8, 9]. В гериатрической практике наиболее часты умеренно выраженные и легкие психоэмоциональные нарушения, то есть сама степень выраженности клинических проявлений депрессии в этих случаях затрудняет их выявление [3, 5].

Негативные последствия несвоевременной диагностики и лечения депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста заключаются в утяжелении их проявлений и приводят к значительному снижению качества жизни. Сочетание депрессии и ИБС оказывает негативное влияние на проявления соматического заболевания в пожилом возрасте и приводит к неэффективному контролю течения стенокардии. С другой стороны, уменьшение количества приступов стенокардии, нормализация уровня АД, то есть устранение соматогенного компонента депрессивных расстройств, улучшает психоэмоциональное состояние пациентов [4, 6].

Наличие депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста со стабильной стенокардией ограничивает возможности терапии соматической патологии вследствие неблагоприятного влияния некоторых кардиологических средств, например бета-адреноблокаторов, на проявление депрессивных расстройств, низкой комплаентности пожилых больных с депрессивными проявлениями, что приводит к увеличению потребности в продолжительном стационарном лечении [2]. Однако включение пульсурежающих препаратов в схему антиангинальной терапии улучшает прогноз и обеспечивает адекватный контроль стенокардии [1]. Поэтому подбор антиангинальной терапии пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией должен проводиться с учетом их психоэмоционального статуса для повышения эффективности терапии, достижения комплаентности к лечению и улучшения качества жизни.

Цель исследования — оценка состояния и динамики психоэмоционального статуса у больных пожилого возраста со стабильной стенокардией на фоне разных вариантов антиангинальной терапии.

Материалы и методы

Обследован 131 пациент 60–85 лет (средний возраст $74,5 \pm 5,6$ года, 67 % составили женщины) со стабильной стенокардией II ФК. У 36 % пациентов в анамнезе был острый инфаркт миокарда; у 87 % — ХСН IIА стадии; 92 % больных страдали гипертонической болезнью; 30 % — ХОБЛ среднетяжелого течения; облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей — 11 %, артериальной гипотензией — 6 % и 25 % — сахарным диабетом 2-го типа (табл. 1).

Все пациенты получали антиагреганты, статины, нитраты и/или антагонисты кальция, гипотензивную терапию, диуретики и препараты для лечения сопутствующей патологии. По видам пульсурежающей терапии пациенты были разделены на две группы: 1-я — 71 человек — получала бисопролол; 2-я — 60 человек — из-за наличия противопоказаний или плохой переносимости бета-адреноблокаторов получала ивабрадин. Для оценки эмоционального статуса исходно и через 1 мес использовали шкалу Гамильтона с 21 пунктом (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HDRS), где сумма баллов от 0 до 7 свидетель-

ствует об отсутствии депрессии, суммарные значения для малого депрессивного эпизода составляют 7–16 баллов, большой депрессивный эпизод — 17–24 балла, тяжелая депрессия — 25 баллов и более.

Эффективность антиангинальной терапии оценивали через 1 мес лечения по следующим критериям: достижение целевой ЧСС и значимого клинического эффекта; уменьшение частоты и продолжительности суточной ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ; динамика психосоциального статуса по шкале Гамильтона.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA, 2002). Первоначально оценивали распределение признака в выборке с использованием *W*-теста Шапиро–Уилка. В случае параметрического распределения признака определяли среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*s*), данные представлены в виде $M \pm s$. Для оценки межгрупповых различий использовали параметри-

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа, n=71		2-я группа, n=60	
	абс. число	%	абс. число	%
Мужчины	28	39	31	52
Женщины	43	61	29	48
Средний возраст, лет	73,9±5,9	–	73,5±4,6	–
Сердечно-сосудистая недостаточность, ФК				
II	54	76	46	76
III	17	24	14	24
Предшествующий инфаркт миокарда	15	21	12	20
ХСН, стадия				
I	13	18	8	14
IIa	58	82	52	86
ХСН, ФК				
I	9	12	3	5
II	29	41	23	38
III	33	47	34	57
Среднее САД, мм рт. ст.	166,2±11,2	–	163,8±13,7	–
Среднее ДАД, мм рт. ст.	92,4±5,0	–	89,0±9,3	–
Артериальная гипотензия	0	0	8	13
ХОБЛ, среднетяжелая степень	0	0	39	65
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	0	14	29

ческий t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке по шкале Гамильтона исходно депрессивные расстройства выявлены у 90 % лиц пожилого и старческого возраста, у 33 % — выявили малый депрессивный эпизод, большой депрессивный эпизод — у 50 %, а тяжелую депрессию — у 7 %.

Исходно стенокардические боли пациенты обеих групп отмечали с частотой от 1 до 10 в неделю, в среднем $5,7 \pm 1,7$ приступа. Однако частота стенокардических болей в неделю и число таблеток принятого нитроглицерина в неделю у лиц с тяжелой депрессией, по данным HDRS ($6,5 \pm 1,3$ приступа и $6,6 \pm 1,5$ таблетки), были достоверно выше, чем у лиц без депрессии ($4,0 \pm 0,8$ приступа и $4,5 \pm 0,6$ таблетки, $p < 0,05$) при одинаковой выраженности коронарной недостаточности.

Доля пациентов с частотой приступов стенокардии более шести в неделю была достоверно выше среди лиц с тяжелой депрессией (75 %) и большим депрессивным эпизодом (40 %), чем среди лиц с малым депрессивным эпизодом (31 %), $p < 0,05$, при сопоставимой тяжести коронарной недостаточности (табл. 2).

Таким образом, при наличии большого депрессивного эпизода наблюдали большую частоту стенокардических эпизодов и меньшую эффективность контроля заболевания у лиц пожилого возраста.

На фоне лечения через 1 мес выявлена разная динамика стенокардического синдрома в зависимо-

сти от тяжести проявления депрессивного эпизода. Так, у пациентов, не страдавших депрессией (по данным HDRS), или у лиц с малым депрессивным эпизодом через 1 мес лечения разными схемами антиангинальной терапии частота приступов стенокардии в неделю достоверно снизилась с $4,0 \pm 0,8$ до $2,8 \pm 0,5$, а число таблеток принятого нитроглицерина в неделю — с $4,5 \pm 0,6$ до $2,8 \pm 1,7$ таблетки ($p < 0,05$). У лиц с малым депрессивным эпизодом через 1 мес лечения разными схемами антиангинальной терапии частота приступов стенокардии в неделю достоверно снизилась с $4,5 \pm 1,8$ до $2,7 \pm 1,4$ приступа, а число таблеток принятого нитроглицерина в неделю — с $5,1 \pm 1,8$ до $2,7 \pm 1,1$ таблетки ($p < 0,05$).

С другой стороны, при наличии тяжелой депрессии или большого депрессивного эпизода частота приступов стенокардии в неделю и число таблеток принятого нитроглицерина через 1 мес лечения достоверно не изменились (с $6,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 0,5$ приступа и с $6,6 \pm 1,5$ до $5,5 \pm 0,6$ таблетки, $p = 0,06$) и оставались выше, чем у пациентов без депрессивных проявлений (табл. 2).

Через 1 мес лечения у пациентов с тяжелой депрессией или большим депрессивным синдромом (по данным HDRS) число эпизодов ишемии миокарда и общая продолжительность суточной ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ ($45,6 \pm 4,8$ эпизода и $63,3 \pm 4,8$ мин) оставались достоверно выше, чем у пациентов без депрессивных проявлений ($27,4 \pm 3,8$ эпизода и $30,1 \pm 4,6$ мин, $p < 0,05$), табл. 3.

При оценке клинической эффективности проводимой антиангинальной терапии по группам определили: через 1 мес лечения достоверно умень-

Таблица 2

Динамика стенокардического синдрома в зависимости от тяжести проявления депрессивного эпизода

Показатель	Пациенты без депрессии или с малым депрессивным эпизодом (по HDRS)		Пациенты с большим депрессивным эпизодом или тяжелой депрессией (по HDRS)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Среднее значение стенокардических болей в неделю, абс. число	$4,0 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,5^*$	$6,5 \pm 1,3$	$5,3 \pm 0,5$
Доля пациентов с частотой приступов более 5 в неделю, %	31	22*	75	67
Число таблеток нитроглицерина в неделю	$4,5 \pm 0,6$	$2,8 \pm 1,7^*$	$6,6 \pm 1,5$	$5,5 \pm 0,8$
Эпизоды ишемии миокарда, абс. число	$45,6 \pm 4,8$	$27,4 \pm 3,8^*$	$59,1 \pm 2,3$	$45,6 \pm 3,9$
Длительность суточной ишемии миокарда, мин	$68,3 \pm 5,4$	$30,1 \pm 4,6^*$	$74,5 \pm 5,3$	$63,3 \pm 4,8$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * достоверность различий с исходными значениями, $p < 0,05$

Клиническая эффективность разных вариантов антиангинальной терапии

Показатель	1-я группа, n=71		2-я группа, n=60	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
Среднее значение стенокардических болей в неделю, абс. число	5,2±2,0	3,4±1,2*	5,0±1,4	3,0±1,6*
Доля пациентов с частотой приступов более 5 в неделю, %	47	16*	42	14*
Число таблеток нитроглицерина, принятого для купирования приступов в неделю	3,9±5,1	1,7±0,7*	3,9±2,4	2,1±1,2*
Эпизоды ишемии миокарда, абс. число	61,5±3,9	39,0±4,9*	52,8±3,9	22,2±3,9*
Длительность суточной ишемии миокарда, мин	72,7±5,2	35,5±3,5*	84,4±7,6	43,7±6,8*

шилась доля пациентов с высокой частотой приступов стенокардии в неделю (более 5 эпизодов) с 47 до 16 % пациентов в 1-й группе и с 42 до 14 % — во 2-й. Среднее значение частоты стенокардических болей в неделю и число таблеток принятого нитроглицерина в неделю достоверно снизились с 5,2±2,0 до 3,4±1,2 ($p<0,05$) и с 3,9±5,1 до 1,7±0,7 ($p<0,05$), соответственно, в 1-й группе; с 5,0±1,4 до 3,0±1,6 ($p<0,05$) и с 3,9±2,4 до 2,1±1,2 ($p<0,05$), соответственно, во 2-й. По данным суточного мониторирования ЭКГ, достоверно снизилось число эпизодов ишемии миокарда и общая продолжительность суточной ишемии миокарда с 61,5±3,9 до 39,0±4,9 и с 72,7±5,2 до 35,5±3,5 мин ($p<0,05$), соответственно, в 1-й группе; с 52,8±3,9 до 22,8±3,9 и с 84,4±7,6 до 43,7±6,8 мин ($p<0,05$), соответственно, во 2-й группе (см. табл. 3).

Таким образом, через 1 мес лечения значимого контроля заболевания достигли в обеих группах. По клинической эффективности проводимой антиангинальной терапии группы больных были сопоставимы.

До начала вмешательства группы, получающие разные варианты антиангинальной терапии, были сопоставимы по показателям депрессии и прояв-

лениям коронарной недостаточности у пациентов. Через 1 мес лечения отмечены изменения психоэмоционального статуса: тяжелую депрессию (по данным HDRS) наблюдали у 7 % человек, большой депрессивный эпизод — у 43 %, малый депрессивный эпизод — у 38 %. Не было выявлено депрессии через 1 мес у 12 % человек (табл. 4).

Выявлены изменения психоэмоционального статуса в зависимости от выбора антиангинальной терапии. Так, в 1-й группе через 1 мес проводимой антиангинальной терапии с назначением бета-адреноблокаторов наблюдали достоверное увеличение показателей депрессии (по HDRS) с 17,2±5,4 до 18,6±4,6 балла ($p<0,05$). У 22 % человек отмечен переход от малого к большому депрессивному синдрому. Эти пациенты составили подгруппу, в которой не достигнут значимый клинический эффект, а именно через 1 мес лечения сохранялось высоким среднее значение стенокардических болей в неделю и число таблеток принятого нитроглицерина в неделю: исходно — 5,5±2,1 и 4,5±3,5; через 1 мес — 4,5±2,1 и 4,5±2,1, соответственно, $p=0,34$.

Во 2-й группе пациентов, получавших ивабрадин, лечение сопровождалось некоторым улучшением психоэмоционального статуса. У 18 %

Состояние психоэмоционального статуса в динамике

Показатель по HDRS	1-я группа, n=71				2-я группа, n=60			
	исходно		через 1 мес		исходно		через 1 мес	
	количество чел., %	среднее значение баллов (по HDRS)	количество чел., %	среднее значение баллов (по HDRS)	количество чел., %	среднее значение баллов (по HDRS)	количество чел., %	среднее значение баллов (по HDRS)
Депрессии не выявлено	0	0	0	0	14	7,0±0,3	17*	6,0±1,4
Тяжелая депрессия	14	26,5±0,8	14	27,0±0,9	4	28,1±1,0	4	27,7±0,8
Большой депрессивный эпизод	50	21,5±1,9	72*	22,2±1,6*	50	19,1±1,8	29*	18,6±2,8
Малый депрессивный эпизод	36	14,8±2,9	14	15,6±3,4*	32	14,7±2,9	50*	14,0±3,2*

человек наблюдали переход от большого к малому депрессивному эпизоду (по данным HDRS). Увеличилось количество пациентов без проявлений депрессии на 3%. Показатели депрессии (по HDRS) через 1 мес лечения достоверно снизились с $17,6 \pm 3,8$ до $16,5 \pm 3,7$ балла, $p < 0,05$ (см. табл. 4).

Значительная доля пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией имела депрессивные расстройства, причем в 50% случаев диагностирован большой депрессивный эпизод.

У лиц пожилого возраста с большим депрессивным эпизодом или тяжелой депрессией (по данным HDRS) наблюдается большая частота стенокардических приступов и меньшая эффективность антиангинальной терапии. У пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией при отсутствии депрессии или страдавших малым депрессивным эпизодом удается достичь значимого клинического улучшения на фоне эффективной антиангинальной терапии.

В процессе подбора антиангинальной терапии с включением бета-адреноблокаторов наблюдают ухудшение проявлений депрессивного эпизода, тогда как при применении ивабрадина отмечено некоторое улучшение психоэмоционального статуса, что благоприятно влияет на эффективный контроль заболевания.

Таким образом, оценка психоэмоционального статуса может оказаться перспективной для дифференцированного подбора антиангинальной терапии. Так, назначение ивабрадина в составе антиангинальной терапии может быть показано при выявлении большого депрессивного эпизода, а

назначение бета-адреноблокаторов лицам с малым депрессивным эпизодом может ухудшить показатели депрессии.

Вывод

В процессе подбора антиангинальной терапии пациентам пожилого возраста со стабильной стенокардией желательно мониторировать состояние психоэмоционального статуса, поскольку это влияет на эффективность контроля заболевания.

Литература

1. Карпов Ю. А. Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: Рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 // *Consilium medicum*. 2006. Т. 8. № 12. С. 9–16.
2. Карпов Ю. А., Буза В. В. Ивабрадин как новая составляющая эффективного лечения больных стабильной стенокардией // *Сердце*. 2006. Т. 5. № 5. С. 248–252.
3. Козлова С. Н. Особенности коморбидности депрессии и ишемической болезни сердца, предрасполагающие к развитию депрессии в постинфарктном периоде // *Психические расстройства в общ. мед.* 2007. № 4. С. 21–23.
4. Корнетов Н. А., Лебедева Е. В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Психиатрия и психофармакология*. 2003. № 5. С. 26–35.
5. Оганов Р. Г. Депрессия в общей практике: проблемы и решения. М.: Медицина, 2004. С. 1–3.
6. Смулевич А. Б. Психическая патология и ишемическая болезнь сердца (к проблеме нозогений) // В сб.: *Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология* / Под ред. А. Б. Смулевича, А. Л. Сыркина. М. 1994.
7. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л. *Психокardiология*. М.: Медицина, 2005.
8. Rost K., Nutting P., Smith J. L. et al. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care // *Brit. med. J.* 2002. Vol. 325. P. 934–937.
9. Thompson L. W., Coon D. W., Gallagher-Thompson D. et al. Comparison of desipramine and cognitive / behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression // *Amer. J. Geriat. Psychiat.* 2001. Vol. 9. P. 225–240.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 336–340

Ya. V. Grozeva¹, S. E. Ushakova¹, D. I. Korolev¹, M. V. Glik²

APPROACHES TO THE CHOICE OF ANTIANGINAL THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS DEPENDING ON PSYCHO-EMOTIONAL STATUS

¹ State Medical Academy, Ivanovo, 8 pr. Engelsa, Ivanovo 153000; e-mail: adm@isma.ivanovo.ru;

² Kuvaevy Ivanovo Clinical Hospital, 52/2 ul. Ermaka, Ivanovo 153000

The aim of the research was to assess the condition and dynamics of the psychoemotional status in elderly patients with stable angina in different variants of antianginal therapy with beta-blockers or ivabradine. Various dynamics of anginal syndrome depending on the severity of manifestations of a depressive episode was revealed. It is proved that the assessment of the psychological status can appear perspective for differentiated selection of antianginal therapy, since the appointment beta-blockers to patients with a low-depressive syndrome can degrade the performance of depression, whereas the appointment of ivabradin improves the mental condition and can be recommended when identifying a major depressive syndrome.

Key words: stable angina, patients of advanced age, depressive syndrome, ivabradin, beta-blockers

И. В. Чистова, М. В. Александров, Л. Ю. Виноградова

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ingachistova@yandex.ru

Проведен анализ субъективной и объективной симптоматики, электронейромиографических показателей, анализ состояния вегетативного баланса у 120 больных сахарным диабетом 2-го типа. Изучена динамика показателей в зависимости от длительности заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о нарастании выраженности полиневропатии, в том числе кардиальной вегетативной невропатии, в зависимости от длительности заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, вариабельность сердечного ритма, диабетическая полиневропатия, диабетическая кардиальная вегетативная невропатия

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное из эндокринных заболеваний, которым страдает до 15 % населения в экономически развитых странах [2].

Патология нервной системы — это одно из чаще всего встречающихся осложнений СД, значительно ухудшающее качество жизни, ведущее к большой инвалидизации и смертности и приносящее большой экономический урон [6, 7]. Диабетическая полинейропатия (ДП) при неврологическом обследовании выявляется у 25 %, а при электронейромиографии (ЭНМГ) — у 95–100 % больных СД 2-го типа [3–5].

Проблеме наиболее грозного осложнения СД — диабетической кардиальной вегетативной невропатии (ДКВН), которая является предиктором внезапной смерти больных СД, уделялось недостаточно внимания. Результаты исследований в ряде случаев противоречат друг другу, что затрудняет выбор лечения этих больных в зависимости от тяжести ДКВН. В литературе данные о распространенности ДКВН при длительности заболевания 10 лет варьируются от 10 до 100 % [3].

Цель исследования — оценка клинико-электрофизиологических особенностей ДП на раз-

ных сроках заболевания и возможности коррекции выявленных расстройств.

Задачи исследования:

- оценка субъективной и объективной симптоматики ДП у больных СД 2-го типа в зависимости от длительности заболевания;
- изучение ЭНМГ-показателей у больных СД 2-го типа в зависимости от длительности заболевания;
- оценка состояния вегетативной нервной системы на основании субъективных (опросник А.М. Вейна) и объективных (кардиоритмография — КРГ, активная ортостатическая проба — АОП) критериев у больных СД 2-го типа в зависимости от длительности заболевания;
- изучение влияния Берлитиона и Мильгаммы на вариабельность сердечного ритма.

Материалы и методы

Обследованы 120 больных (27 мужчин, 53 женщины; 40 из них проведен курс лечения препаратами тиоктовой кислоты и Мильгаммой), находившихся в клинике эндокринологии СПбГМА и наблюдавшихся в Городском диабетическом центре. Средний возраст пациентов — $56,62 \pm 1,1$ года. Больные были под наблюдением от 6 мес до 4 лет. Все пациенты по длительности болезни были разделены на три группы: 1-я — до года, 2-я — 1–10 лет, 3-я — 11–30 лет.

Субъективную симптоматику ДП оценивали по шкале общего симптоматического счета (TSS), объективную — по шкале нейропатического счета (NDS). ЭНМГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Medelec» (Великобритания).

Вегетативный тонус оценивали при помощи таблиц [1]. Общая сумма баллов, полученная по опроснику, у здоровых лиц не должна превы-

шать 15, в случае превышения можно говорить о наличии синдрома вегетативной дистонии.

Для оценки характера вегетативных нарушений использовали показатели variability сердечного ритма (СРВ) по данным КРГ с использованием программы «Валента». В контрольной группе (20 человек сопоставимого возраста) исследовали те же параметры СРВ, что и в основной. Для исследования вегетативного обеспечения деятельности использовали АОП. Все данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS 11.5.

Результаты и обсуждение

Выраженность жалоб по шкале TSS достоверно нарастала по мере увеличения срока заболевания (табл. 1).

Как видно из табл. 2, отмечалось достоверное нарастание выраженности неврологических симптомов во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й. Достоверной разницы между 2-й и 3-й группами по шкале NDS не выявлено. У большинства пациентов сумма баллов по шкале NDS составила от 6 до 13 баллов, что соответствует умеренной выраженности нейропатии. Однако у 2 пациентов 3-й группы определялась выраженная нейропатия (14–15 баллов).

Для уточнения характера и степени поражения периферических нервов нижних и верхних конечностей пациентам выполняли ЭНМГ (табл. 3, 4).

Полученные данные позволяют заключить, что на момент постановки диагноза у пациентов с СД 2-го типа имеются признаки поражения сенсорных волокон рук и ног. У больных 2-й и 3-й групп по сравнению с больными с впервые выявленным са-

харным диабетом наблюдается некоторая тенденция к улучшению проведения (увеличению СРВ) по моторным и сенсорным нервам верхних и нижних конечностей, что связано, вероятно, с проведенным лечением, но не достигало нормальных величин.

По результатам опросника А.М. Вейна (1998), у всех больных (табл. 5) выявляли признаки вегетативной дисфункции (средний уровень — $35,35 \pm 0,63$). Достоверных различий в 1-й–3-й группах не выявлялось. Можно отметить лишь тенденцию к нарастанию степени вегетативной дисфункции в 3-й группе.

Средние показатели КРГ у больных 1-й группы сравнивали с показателями в группе здоровых соответствующего возраста (табл. 6). У больных выявлялось выраженное снижение мощности волн во всех частотных диапазонах при сохраненном соотношении мощности волн низкой и высокой частоты (МВ2/БВ), что отражает вовлечение в патологический процесс обоих эфферентных звеньев вегетативной нервной системы.

У пациентов 1-й группы величина СКО была достоверно ниже ($p < 0,01$), чем в контрольной группе, что соответствовало усилению симпатической активности и ухудшению работы автономного контура. Анализ результатов КРГ, зарегистрированных в покое у больных 1-й группы, свидетельствовал о легком преобладании активности симпатического отдела в вегетативном балансе.

При сравнении показателей 1-й и 2-й групп отмечали сохранение вегетативного баланса на фоне умеренного снижения мощности всех волн с большим преобладанием во 2-й группе симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма

Таблица 1

Выраженность неприятных ощущений в нижних конечностях у больных СД 2-го типа по шкале TSS (баллы) в зависимости от длительности заболевания ($M \pm m$), $n=80$

1-я группа (до года), $n=22$	2-я группа (1–10 лет), $n=28$	3-я группа (11–30 лет), $n=30$
6,06±0,34	6,84±0,21*	7,9±0,3**

* $p < 0,037$ при сравнении 1-й и 2-й групп по Стьюденту; ** $p < 0,0001$ при сравнении 1-й и 3-й групп по Манну–Уитни

Таблица 2

Выраженность объективных проявлений диабетической полинейропатии у больных СД 2-го типа по шкале NDS (баллы) в зависимости от длительности заболевания ($M \pm m$), $n=80$

1-я группа (до года), $n=22$	2-я группа (1–10 лет), $n=28$	3-я группа (11–30 лет), $n=30$
8,78±0,48*	10,67±0,214*	10,63±0,28*

* $p < 0,023037$ при сравнении 1-й и 2-й групп по Стьюденту; ** $p < 0,002$ при сравнении 1-й и 3-й групп по Манну–Уитни

Результаты ЭНМГ нервов нижних и верхних конечностей, $M \pm m$

Показатель	Здоровые испытуемые, $n=23$	Пациенты с СД 2-го типа, $n=79$
СРВм, м/с	47,94±0,79	39,85±0,82***
СРВл, м/с	60,95±1,19	53,43±0,87***
СРВи, м/с	51,07±1,13	43,58±0,79***
СРВлч, м/с	55,04±0,85	48,67±0,91***
АМПм, мВ	7,19±0,58	5,40±0,37*
АМПп, мкВ	20,19±1,43	11,51±0,84***
АМПл, мВ	11,29±0,49	10,17±0,39
АМПс, мкВ	35,82±2,90	20,15±1,74***
ККК, %	127,72±2,99	135,47±2,65 *
МСК, %	94,46±1,90	93,25±1,94**

Примечание. Здесь и в табл. 4: СРВм — СРВ по моторным волокнам малоберцового нерва, СРВл — СРВ по моторным волокнам локтевого нерва, СРВи — СРВ по икроножному (сенсорному) нерву, СРВлч — СРВ по сенсорным волокнам локтевого нерва, АМПм — амплитуда М-ответа при стимуляции малоберцового нерва, АМПп — амплитуда неврального потенциала при стимуляции икроножного нерва, АМПл — амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва, АМПс — амплитуда неврального потенциала при стимуляции срединного нерва, ККК — краниокаудальный коэффициент, МСК — мотосенсорный коэффициент. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении (тест Стьюдента) с группой здоровых испытуемых. Согласно данным ЭНМГ, при сравнении результатов больных СД 2-го типа с группой здоровых испытуемых отмечено снижение мотосенсорного коэффициента ($p < 0,01$, тест Стьюдента), что отражает преимущественное поражение моторных волокон, также достоверно повышен краниокаудальный коэффициент, что позволяет заключить, что нервы нижних конечностей поражаются в большей степени. При сравнении остальных ЭНМГ-показателей отмечено достоверное снижение скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам

Таблица 4

Результаты ЭНМГ нервов нижних и верхних конечностей у пациентов с разной длительностью СД 2-го типа, $M \pm m$

Показатель	1-я группа (до года), $n=22$	2-я группа (1–10 лет), $n=28$	3-я группа (11–30 лет), $n=30$
СРВм, м/с	38,24±2,08***	42,03±1,03***	39,42±1,16***
СРВл, м/с	51,84±1,29***	56,15±1,48***	52,64±1,42***
СРВи, м/с	44,16±1,57**	45,25±1,59**	41,72±0,85***
СРВлч, м/с	47,67±1,39***	50,27±2,51***	48,24±1,05***
АМПм, мВ	5,71±0,89	5,34±0,74	5,27±0,46*
АМПп, мкВ	13,79±1,13**	9,89±1,43**	11,12±1,52**
АМПл, мВ	9,27±0,68*	10,55±0,79*	10,44±0,60
АМПс, мкВ	17,31±2,11***	22,99±4,34***	19,99±2,43***
ККК, %	138,65±6,95	133,75±2,26	134,76±4,18
МСК, %	86,93±4,44	93,72±3,12	97,72±2,14

Таблица 5

Результаты оценки вегетативной дисфункции по опроснику А. М. Вейна (баллы) у больных сахарным диабетом 2-го типа, $n=80$

1-я группа (до года), $n=22$	2-я группа (1–10 лет), $n=17$	3-я группа (11–30 лет), $n=13$	Норма
34,13±0,67	34,13±0,67	36,7±1,17	≤15

с легкой степенью активности и доминированием медленноволновой активности, увеличением ИН. Сравнительная оценка показателей в 1-й и 3-й группах позволила выявить, так же как во 2-й группе, снижение мощности всех волн, доминирование медленноволновой составляющей с умерен-

ной степенью активности на фоне сохранения вегетативного баланса.

Полученные данные свидетельствуют, что в расслабленном бодрствовании у больных с впервые выявленным СД 2-го типа выявлялись низкие показатели мощности волн во всех частотных диапазонах и снижение соотношения мощности волн

Основные показатели кардиоритмографии в покое у больных сахарным диабетом 2-го типа, n=80

Группа	БВ МС 2	МВ2 МС 2	МВ1 МС 2	МВ2/БВ	МВ1/БВ	ИН	ТИ	СКО
Контрольная (60–80 лет), n=20	105,6±31,4	218±83,8	288,3±41,4	2,06±0,24	2,7±0,4	108±16,43	6,6±0,56	0,085±0,006
1-я (до года), n=22	46±5,97*	69±16,61*	123±28,31*	1,5±0,12	2,67±0,445	109±0,59	6,6±0,59	0,036±0,013*
2-я (1–10 лет), n=28	101±16,3	67±13,94*	205±29,63*	0,66±0,07	2,02±0,58	132±13,24*	6,0±0,43	0,044±0,002*
3-я (11–30 лет), n=30	106±14,9	115±7,3*	210±40,98*	1,08±0,06	1,98±0,97	102±14,6	6,0±0,57	0,036±0,002*

*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

Примечание. БВ — быстрые волны, МВ1 — медленные волны первого порядка, МВ2 — медленные волны второго порядка, ИН — индекс напряжения, ТИ — треугольный индекс, СКО — среднеквадратичное отклонение

низкой и высокой частоты (МВ2/БВ), что указывает на преобладание влияния симпатической нервной системы с легкой степенью активности. При длительном течении СД 2-го типа отмечали более выраженное преобладание симпатического влияния на сердечный ритм и увеличение доминирования медленноволновой активности, указывающей на нарастающее влияние надсегментарного уровня вегетативной регуляции. У больных СД 2-го типа в покое сохранялись признаки вегетативного баланса с преобладанием симпатической активности, которая нарастала у пациентов с длительностью СД 11–30 лет. Отсутствие доминирования медленноволновой активности (МВ1) отражало сохранность взаимоотношений сегментарного и надсегментарного уровней вегетативной регуляции.

У больных СД 2-го типа (табл. 7) АОП выявляла достоверное снижение мощности быстрых

(БВ) и медленных волн (МВ2) и преобладание мощности медленных волн (МВ1).

Значительное снижение значений мощности волн МВ2 в ответ на ортостаз, отмеченное у больных 2-й и 3-й групп, является отражением нарушений реакции симпатического звена и нарушения контроля в кардиоваскулярной системе. Достоверных отличий ТИ при АОП у 1-й, 2-й и 3-й групп больных СД 2-го типа не выявлено, однако уровень его, по сравнению контрольной группой (см. табл. 6), снижен, что свидетельствует о недостаточности парасимпатических влияний.

У больных 2-й и 3-й групп с СД 2-го типа при АОП уменьшалась мощность БВ, свидетельствующая о снижении вагальных влияний, и МВ2, отражающая подавление сегментарных симпатических барорефлекторных влияний, отмечалось увеличение мощности МВ1, которое является маркером активности церебральных эрготропных си-

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2-го типа в покое и при ортостатической пробе

Показатель КРГ	1-я группа (до года), n=22		2-я группа (1–10 лет), n=28		3-я группа (11–30 лет), n=30	
	П	АОП	П	АОП	П	АОП
БВ МС2	46±5,97	86,28±23,06	101±16,3	63,37±3,92*	106±14,9	67,88±3,49*
МВ2 МС2	69±16,61	105,1±36,8	67±13,94	36,37±3,71*	115±7,3	44,34±3,09*
МВ1 МС2	123±28,31	614,6±94,7*	205±29,63	505,5±74,9*	210±40,98	331,04±111,38*
МВ2/БВ	1,5±0,12	0,76±0,08	0,66±0,07	0,798±0,22	1,08±0,06	0,636±0,06
МВ1/БВ	2,67±0,26	7,12±0,79	2,02±0,29	7,97±0,91	1,98±0,15	4,87±0,62
ТИ	6,6±0,59	6,76±0,86	6,0±0,43	6,5±0,47	6,0±0,57	6,92±0,79

Примечание. П — в покое; АОП — при ортостатической пробе; * p<0,001 при сравнении показателей покоя и активной ортостатической пробы

стем и свидетельствует об избыточной активации гуморально-метаболических влияний на СРВ.

Таким образом, у больных реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении АОП была резко снижена. Результаты АОП также свидетельствовали о недостаточности вегетативного обеспечения деятельности, что характеризовалось сниженной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы и избыточной активацией гуморально-метаболических влияний (преобладание мощности волн МВ1). Неадекватная реакция симпатического отдела обусловлена прогрессирующей барорефлекторной недостаточностью. Избыточная активация надсегментарных систем может приводить к срыву гуморально-метаболической регуляции, а в сочетании с депрессией сегментарного аппарата вегетативной нервной системы — и к внезапной смерти.

Выявленные вегетативные нарушения определяют важную роль барорефлекторной недостаточности как одного из патогенетических звеньев поддержания вегетативной дисфункции. Оценка результатов проведения АОП подтверждает возможность обнаружения ранних признаков вегетативной дисрегуляции, поскольку АОП является одним из информативных методов выявления скрытых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и механизмов ее регуляции [Баевский Р. М., Берснева А. П., 1997].

Полученные данные дали нам основание использовать для лечения ДКВН Мильгамму и тиоктовую кислоту. У пациентов после лечения Мильгаммой в течение 10 дней по 2 мл внутримышечно отмечается увеличение мощности БВ, уменьшение коэффициента МВ1/БВ, отражающих активацию парасимпатической нервной системы, уменьшение ИН, что свидетельствует о

Таблица 8

Показатели вариабельности сердечного ритма (СРВ) до и после лечения препаратом «Мильгамма» у больных сахарным диабетом 2-го типа, $n=10$

Показатель СРВ	До лечения	После лечения	Контрольная группа
БВ МС2	58,30±7,21	69,20±6,65*	105,6±31,4
МВ2 МС2	40,10±6,92	24,80±6,17	218±83,8
МВ1/БВ	4,53±1,75	1,69±0,76*	1,197±0,4
ТИ	7,00±0,84	7,50±1,54	6,6±0,56
ИН	143,10±28,81	93,40±22,44*	108±16,4
МВ1	184±54,04	205,61±49,2	288,3±41,4
МВ2/БВ	0,687±0,085	0,358±0,086	2,06±0,24
СКО	0,047±0,002	0,044±0,007	0,085±0,006

* $p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Таблица 9

Показатели вариабельности сердечного ритма (СРВ) до и после лечения препаратом «Берлитион» у больных сахарным диабетом 2-го типа, $n=10$

Показатель СРВ	До лечения	После лечения	Контрольная группа
БВ	53,6±8,4	73,6±5,2*	105,6±31,4
МВ2	35,3±7,1	43,4±0,6*	218±83,8
МВ1/БВ	3,05±1,0	4,71±2,0	1,197±0,4
ТИ	6,5±0,8	7,3±0,7	6,6±0,56
ИН	142,0±42,3	112,2±30,9	108±16,4
МВ1	629,12±99,62	421,25±36,3	288,3±41,4
МВ2/БВ	0,658±0,058	0,589±0,089	2,06±0,24
СКО	0,073±0,01	0,111±0,036	0,085±0,006

* $p<0,05$

восстановлении парасимпатической сегментарной активности (табл. 8).

При оценке влияния тиоктовой кислоты у пациентов выявлен положительный результат только в отношении волновых характеристик (увеличение мощности быстрых и медленных волн), что отражает повышение симпатической и парасимпатической составляющих спектра колебаний сердечного ритма на сегментарном уровне (табл. 9).

Сравнительная оценка воздействия препаратов тиоктовой кислоты и «Мильгаммы» на характер вегетативных сдвигов у больных СД 2-го типа позволяет сделать практический вывод о назначении данных препаратов, имеющих разные точки приложения. Больным СД 2-го типа на ранних сроках заболевания следует рекомендовать назначение Мильгаммы, а на более поздних — необходимо сочетание с тиоктовой кислотой. Именно в этой группе после курса тиоктовой кислоты и Мильгаммы показатели СРВ свидетельствовали о повышении степени устойчивости систем регуляции и стабилизации вегетативного баланса.

Выводы

Выраженность невропатических жалоб по шкале TSS и объективных проявлений ДП по шкале NDS достоверно нарастала при увеличении длительности заболевания.

На момент постановки диагноза по данным ЭНМГ пациенты с СД 2-го типа имеют признаки поражения сенсорных волокон. При длительности заболевания 1—10 лет отмечается тенденция к улучшению проведения по моторным и сенсорным волокнам, что связано с лучшей компенсацией сахарного диабета.

У больных сахарным диабетом 2-го типа отмечали активацию симпатических влияний, выраженность которых нарастала по мере увеличения срока заболевания, баланс между сегментарными и

надсегментарными отделами вегетативной нервной системы сохранялся.

При сахарном диабете 2-го типа выявляли снижение реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и подавление сегментарных барорефлекторных влияний с активацией церебральных эрготропных систем, что свидетельствовало об избыточной активации гуморально-метаболических влияний на вариабельность сердечного ритма.

Больным сахарным диабетом уже на ранних сроках заболевания показано проведение кардиоритмографии с оценкой результатов активной ортостатической пробы для определения степени и характера вегетативной дисрегуляции и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

При лечении сахарного диабета 2-го типа на ранних сроках заболевания показано лечение Мильгаммой, а на поздних — Мильгаммой и тиоктовой кислотой. Кардиоритмографию можно использовать для контроля лечения диабетической кардиальной вегетативной невропатии.

Литература

1. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2003. С. 65–74.
2. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение. М., 1998.
3. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2011.
4. Левин О. С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005. С. 161–221.
5. Dyck P. J., Karnes J. L., O'Brien P. C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. P. 1164–1170.
6. Dyck P. J., Litchy W. J., Lehman N. A. et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology*. 1995. Vol. 45. P. 1115–1121.
7. Holzer S. E., Camerota A., Martens L. et al. Costs and durations of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes // *Clin. Ther.* 1998. Vol. 20. P. 169–181.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 341–346

I. V. Chistova, M. V. Alexandrov, L. Yu. Vinogradova

CLINICO-PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY IN ELDERLY PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II AND THE TREATMENT

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: ingachistova@yandex.ru

Changes of subjective and objective symptoms, elektroneuromyographic parameters, analysis of vegetative system were performed in 120 patients with diabetes mellitus type 2. The obtained results show the dependence of subjective and objective manifestations from the duration of the disease.

Key words: diabetes mellitus, heart rate variability, diabetic neuropathy, diabetic cardiac autonomic neuropathy

В. С. Мякотных, И. В. Гаврилов, К. В. Егоров, В. Н. Мещанинов, Т. А. Боровкова

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ТЕМПА СТАРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Уральская государственная медицинская академия, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

В статье представлены результаты исследования динамики состояния здоровья пациентов разного возраста и пола, страдающих одновременно несколькими нетяжелыми заболеваниями, в процессе их лечения в условиях стационара, а также результаты определения их биологического возраста перед началом и после окончания курса лечения. Выявлены отчетливые различия в количестве заболеваний, их характере, длительности проводимого лечения и его результативности в зависимости от возраста и пола. Однако в возрасте старше 60 лет указанные различия постепенно стираются. Множественная, хотя и нетяжелая, патология негативно влияет на показатели биологического возраста мужчин в календарном возрасте 20–39 лет и женщин в календарном возрасте 20–39 и старше 60 лет, но геропротекторный эффект проводимого лечения очень незначителен. В ряде случаев в процессе лечения множественной патологии отмечается даже повышение показателей исходно сниженного биологического возраста и приближение их к показателям календарного. Это объясняется авторами как с позиций нарушенной проводимым лечением адаптации организма к тяжелой болезни, так и возможностью рассмотрения значительно сниженного по отношению к календарному биологического возраста в качестве патологического феномена аналогично значительно повышенному биологическому возрасту.

Ключевые слова: календарный и биологический возраст, пол, старение, множественная патология, лечение

Общеизвестно, что многие заболевания, в частности хронические и тяжело протекающие, снижают адаптационные возможности организма, ускоряют темп его старения и увеличивают вероятность смерти, и именно влияние такого рода патологий на процесс старения оказывается в центре внимания современной геронтологии и гериатрии [3, 10, 11, 12, 17]. В то же время, взаимоотношения процесса старения и множества хронических, но протекающих в довольно легкой форме, заболеваний изучены недостаточно, и в особенности это касается сравнительной динамики указанных взаи-

моотношений в разные возрастные периоды — от молодого до старческого возраста. Общеизвестно, кроме того, что терапия большинства заболеваний направлена, в целом, на прекращение действия на организм патогенных факторов, устранение клинических проявлений и метаболических нарушений, но никак не на снижение негативного влияния патологии на темп старения [8, 9, 15, 16]. В связи с этим, вопросы возможного позитивного влияния патогенетического лечения ряда заболеваний, в частности множественных, сочетанных, хронических, протекающих одновременно у одного и того же пациента, на процесс его старения остаются открытыми. Наконец, более низкая средняя продолжительность жизни мужчин по сравнению с женщинами [4, 5, 12] также заставляет предположить неоднозначное влияние ряда заболеваний в гендерном аспекте. Названные аспекты определили цель представленного исследования — определение динамики состояния здоровья пациентов разного возраста и пола, страдающих клинически умеренно выраженной множественной патологией, в процессе их лечения в условиях стационара, а также оценка возможного влияния полиморбидной патологии и её неспецифической терапии на темп старения пациентов мужского и женского пола с учетом их календарного возраста (КВ).

Материалы и методы

Исследование проводили в два этапа. Первый этап являлся ретроспективным и имел своей задачей изучение половой и возрастной структуры патологий пациентов Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн при определении возможностей позитивной динамики множественной патологии как у мужчин, так и у женщин разного возраста в процессе их лечения. Для этого провели статистический анализ госпитальной базы данных пациен-

тов за 2010 г. Проанализировано 16 570 историй болезни мужчин ($n=10\ 298$) и женщин ($n=6\ 272$) 20–80 лет. Всего у мужчин было выявлено 635 нозологических форм, у женщин — 541 ($p<0,05$). Все выявленные заболевания по характеру клинического течения относились к патологическим процессам легкой и средней степени тяжести, хотя у каждого пациента при тщательном обследовании диагностировали от 3 до 16 заболеваний и синдромов. Больные с наиболее тяжелыми патологическими состояниями, требующими проведения мер интенсивной терапии, реанимации, были исключены из исследования.

Второй этап исследований, клинический, выполнен на 741 представителе мужского ($n=522$) и женского ($n=219$) пола с КВ 20–93 года. Обследованные были разделены на шесть групп: 1-я — практически здоровые мужчины; 2-я — практически здоровые женщины; 3-я — мужчины, страдающие множественной сочетанной патологией до начала её лечения; 4-я — женщины, страдающие множественной патологией до начала её лечения; 5-я — мужчины с признаками множественной патологии после проведения им курса лечения; 6-я — женщины с признаками множественной патологии после проведения им курса лечения. При этом 3-я и 5-я группы, а также 4-я и 6-я состояли, соответственно, из одних и тех же пациентов, обследованных либо перед проведением им курса лечения (3-я и 4-я группы), либо непосредственно после его окончания (4-я и 6-я группы). Каждая из выделенных групп была разделена по показателям КВ на три подгруппы: 20–39 лет, 40–59 лет, 60 лет и старше. При этом все три подгруппы в каждой отдельной группе были статистически сопоставимы по усредненным показателям

КВ, что практически исключало возможность статистической ошибки при расчете полученных показателей (табл. 1).

Среди комплекса заболеваний, которыми страдали представители 3-й, 4-й, 5-й и 6-й групп, преобладали хронические сосудистые заболевания головного мозга с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, умеренно выраженные отдаленные последствия черепно-мозговой травмы, остеохондроз шейного и поясничного отделов позвоночника с преимущественно мышечно-тоническими синдромами, старческие и осложненные катаракты. Критериями исключения из исследования были: наличие в течение 12 мес перед началом исследований острых, подострых состояний по любым нозологическим формам, травм, массивных хирургических вмешательств, наркоза, а также любая тяжело протекающая хроническая патология, в том числе онкологическая, с отчетливыми признаками недостаточности соматических органов и систем.

Курсы проводимой в условиях стационара патогенетически обусловленной терапии включали использование нейропротективных, ангиопротективных, метаболических, гипотензивных, гиполипидемических, нестероидных противовоспалительных, противоаллергических средств, в необходимых случаях — сахаропонижающих, антиагрегантных, антигипоксических, седативных или психостимулирующих препаратов согласно назначениям лечащего врача и принятым медико-экономическим стандартам. Для оценки эффективности лечения у пациентов исследуемых групп учитывали время нахождения на лечении в стационаре (койко-дни) и исход заболевания — выздоровление, улучшение, без изменений, ухудшение. Умерших больных в разработку не включали.

Таблица 1

Количественный и возрастной состав исследуемых групп пациентов

Группа	Число наблюдений в подгруппах (n) и средний КВ					
	20–39 лет		40–59 лет		60–93 года	
	n	средний КВ	n	средний КВ	n	средний КВ
<i>Мужчины</i>						
1-я, $n=93$	30	34,23±0,72	47	49,70±0,76	16	69,94±1,85
3-я, $n=429$	138	34,27±0,30	126	49,68±0,48	165	70,02±0,33
5-я, $n=429$	138	34,27±0,30	126	49,68±0,48	165	70,02±0,33
<i>Женщины</i>						
2-я, $n=134$	30	33,97±0,8	80	49,68±0,60	24	69,67±1,06
4-я, $n=85$	6	35,67±1,12	40	49,63±0,79	39	70,00±0,91
6-я, $n=85$	6	35,67±1,12	40	49,63±0,79	39	70,00±0,91

Для изучения темпа старения определяли возрастзависимые показатели, рекомендованные для определения биологического возраста (БВ) [6, 7]. К показателям, отражающим состояние сердечно-сосудистой системы, относили систолическое, диастолическое и пульсовое АД. Состояние дыхательной системы оценивали на основании ЖЁЛ, времени задержки дыхания на вдохе и на выдохе. Состояние нервной системы и органов чувств оценивали на основании определения остроты слуха, способности к аккомодации глазных яблок, времени статической балансировки, субъективной оценки здоровья, результатов теста Векслера. Для определения темпа старения пациентов использовали разработанный нами метод определения БВ [14], который в части математической обработки цифровых значений основан на полиномиальном уравнении [13]. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей.

Результаты и обсуждение

При проведении первого (ретроспективного) этапа исследования выяснилось, что количество обших для мужчин и женщин нозологических форм с возрастом увеличивалось: в 20–39 лет их было 67 %, в 40–59 лет — 83 %, в 60–80 лет — 88 %. Структура нозологических форм в течение всей жизни постоянно изменялась, при этом максимальные изменения наблюдали в двух возрастных периодах — 40–59 и 60–80 лет. У больных 20–39 лет преобладали последствия черепно-мозговых травм, поражения межпозвоночных дисков. К 60–80 годам возрастала доля психоэмоциональных расстройств в связи с сосудистыми заболеваниями головного мозга, а также старческих катаракт.

Обнаружены половые и возрастные отличия в плане продолжительности лечения в условиях стационара (табл. 2). В среднем пациенты жен-

ского пола находились на лечении $19,4 \pm 0,2$ сут, мужского — $20,7 \pm 0,1$ сут, то есть на 6,6 % дольше ($p < 0,01$). Максимальные половые различия в отношении продолжительности курса лечения приходились на возраст 20–39 лет. В указанном возрастном диапазоне самая высокая средняя продолжительность лечения в стационаре отмечена у мужчин ($21,2 \pm 0,2$ койко-дня), самая низкая — у женщин ($17,8 \pm 0,7$ койко-дня). С увеличением возраста половые различия в продолжительности стационарного лечения исчезали и в период 60–80 лет становились недостоверными (0,9 %, $p > 0,05$): у мужчин $19,6 \pm 0,2$ койко-дня, у женщин — $19,8 \pm 0,2$.

С выздоровлением или улучшением были выписаны из стационара 10 010 (97,2 %) мужчин и 6 110 (97,4 %) женщин. Исходы заболеваний также имели явные возрастные и половые отличия и соотносились с продолжительностью лечения пациентов мужского и женского пола (табл. 3).

В среднем с исходом заболевания «выздоровление» выписывались $29,6 \pm 0,8$ % женщин и только $18,9 \pm 0,5$ % мужчин ($p < 0,001$). Исход заболевания «улучшение» зафиксирован у $67,9 \pm 0,8$ % женщин и у $79,3 \pm 0,6$ % мужчин ($p < 0,001$). Соотношение исхода заболевания «улучшение» и «выздоровление» с возрастом изменилось. Если до 40 лет исход «выздоровление» среди мужчин увеличивался на 23,9 % ($p < 0,05$), а «улучшение» снижался на 5,3 % ($p < 0,001$), то среди женщин эти показатели были практически аналогичными: «выздоровление» снизилось на 10,8 % ($p > 0,05$), «улучшение» возросло на 9,7 % ($p > 0,05$). С 40 до 80 лет динамика состояния больных при поступлении и при выписке из стационара представлялась совершенно иной: у мужчин исход заболевания, представленный как «выздоровление», увеличился на 40,9 % ($p < 0,001$), «улучшение» — снизился на 9,4 % ($p < 0,001$), у женщин, наоборот, исход «выздоровление» снизился на 47,3 % ($p < 0,001$), зато «улучшение» возрос на 40,6 % ($p < 0,001$).

Таблица 2

Средняя продолжительность лечения в стационаре в койко-днях (к-дн.) по отношению к возрасту и полу больных

Мужчины, n=10 298			
20–39 лет, n=2 824	40–59 лет, n=4 226	60–80 лет, n=3 248	Всего: 20–80 лет, n=10 298
$21,2 \pm 0,2$ к-дн.	$21,3 \pm 0,2$ к-дн.	$19,6 \pm 0,2$ к-дн.	$20,7 \pm 0,1$ к-дн.
Женщины, n=6 272			
20–39 лет, n=394	40–59 лет, n=1 580	60–80 лет, n=4 298	Всего: 20–80 лет, n=6 272
$17,8 \pm 0,7$ к-дн.	$18,4 \pm 0,3$ к-дн.	$19,8 \pm 0,2$ к-дн.	$19,4 \pm 0,2$ к-дн.

Эффективность лечения в стационаре по отношению к полу и возрасту больных

Мужчины, n=10 298			
Исход заболеваний	20–39 лет, n=2 798	40–59 лет, n=4 042	60–80 лет, n=3 170
Выздоровление (n=1 942; 18,9±0,5 %)	398 (14,2±0,9 %)	742 (17,6±0,8 %)	802 (24,8±1,1 %)
Улучшение (n=8 168; 79,3±0,6 %)	2 400 (85±1 %)	3 400 (80,5±0,9 %)	2 368 (72,9±1,1 %)
Женщины, n=6 272			
	20–39 лет, n=384	40–59 лет, n=1 528	60–80 лет, n=4 198
Выздоровление (n=1 852; 29,6±0,8 %)	194 (49,3±3,6 %)	694 (44±1,8 %)	964 (23,2±0,9 %)
Улучшение (n=4 258; 67,9±0,8 %)	190 (48,3±3,6 %)	834 (53±1,9 %)	3 234 (74,5±0,9 %)

Как и продолжительность лечения, максимальные половые отличия в исходе заболевания к концу пребывания в стационаре приходились на возрастной период 20–39 лет, в котором с заключением «выздоровление» выписаны 49,3±3,6 % женщин и 14,2±0,9 % мужчин ($p < 0,0001$), с заключением «улучшение» — 85±1 % мужчин и 48,3±3,6 % женщин ($p < 0,001$). С возрастом половые отличия в исходах заболевания «выздоровление» и «улучшение» исчезали, и в период 60–80 лет они становились недостоверными ($p > 0,05$).

Отсутствие выраженной позитивной динамики состояния здоровья при более высокой продолжительности лечения у мужчин и, наоборот, присутствие высокой эффективности лечения при более низкой его продолжительности у женщин вплоть до возможного климактерического периода (возрастной диапазон 40–60 лет), вероятно, обусловлены различиями в гормональном фоне и половой структурой нозологической формы. Предполагаемая роль гормонального фона подтверждается фактом быстрого исчезновения половых отличий в струк-

туре полиморбидной патологии, продолжительности и эффективности лечения мужчин и женщин более старшего возраста.

На втором (клиническом) этапе исследования для оценки корригирующего влияния проводимой терапии на темп старения у пациентов до начала и после окончания лечения определяли БВ, на основании динамики которого производили оценку геропротективного эффекта терапии множественной патологии. В табл. 4 представлены полученные нами усредненные показатели БВ по выделенным группам и подгруппам.

При исследовании показателей БВ, определяемых до начала лечения множественной патологии, выяснилось, что в целом отклонения усредненных показателей БВ больных от усредненных же показателей БВ практически здоровых были отчетливыми ($p < 0,01$), но различия их значений у мужчин (+15,9 %) и женщин (+13,8 %) не достигали степени статистической достоверности ($p > 0,05$). С другой стороны, при подсчете указанных отклонений по отношению к тому или ному диапазону

Влияние терапии множественной патологии на показатели биологического возраста (БВ)

Подгруппа наблюдений	Диапазоны календарного возраста, лет			
	20–39	40–59	старше 60	Всего (20–93)
<i>БВ мужчин</i>				
Практически здоровые	25,5±1,4	45,2±1,3	63,1±3,5	45,5±1,7
Больные до лечения	36,5±0,7	50,3±0,9	70±0,8	54,1±0,8
Больные после лечения	33,9±0,7	48,1±0,8	67,6±0,9	51,9±0,8
<i>БВ женщин</i>				
Практически здоровые	33,2±2,1	46,4±1	59±2,2	48,1±1
Больные до лечения	45±4,5	51,5±1,6	73,4±1,5	55,8±1,6
Больные после лечения	43,5±3,9	49,2±2	71,2±1,6	54,1±1,7

КВ определились значимые половые различия. Так, в возрасте 20–39 лет среднее отклонение среднего БВ больных от среднего же БВ практически здоровых было наиболее высоким: у мужчин +30,1%, у женщин +26,2% ($p < 0,05$). В дальнейшем, в диапазоне КВ 40–59 лет негативное влияние множественной патологии уменьшалось у представителей обоих полов, и гендерные различия нивелировались: у мужчин отклонение БВ снижалось до +10,1% ($p < 0,01$), у женщин — до +9,9% ($p < 0,01$). Затем, в диапазоне старше 60 лет, негативное влияние множественной патологии на БВ мужчин продолжало снижаться, и отклонения в показателях БВ уменьшились до +9,9% ($p < 0,05$), тогда как у женщин, наоборот, обнаружено нарастание отклонений БВ от должных показателей практически здоровых обследуемых до +19,6% ($p < 0,01$).

Более значительное повышение БВ молодых мужчин по сравнению с женщинами того же КВ (20–39 лет) в условиях развития множественной патологии, отсутствие указанных половых различий в среднем возрасте и обратные соотношения отклонений БВ в пожилом возрасте заставляют предположить влияние гормонального фона не только на структуру, но и на выраженность, тяжесть множественной патологии мужчин и женщин. В то же время, максимальное повышение показателей БВ в группах больных мужчин и женщин 20–39 лет вряд ли можно объяснить возрастзависимыми гормональными сдвигами, тем более с учетом того, что женские половые гормоны обладают более выраженным геропротекторным действием, чем мужские [1, 2, 4, 18].

Также неоднозначно по отношению к полу и КВ обследуемых повели себя показатели БВ, зафиксированные уже после окончания курса терапии. У мужчин выявлен довольно определенный, но статистически недостоверный ($p > 0,05$) геропротекторный эффект проводимой терапии в целом, усредненные показатели БВ снизились с $54,1 \pm 0,8$ до $51,9 \pm 0,8$ года, то есть на 4,3%, хотя и не достигли показателей БВ практически здоровых лиц. При этом геропротекторный эффект лечения у мужчин снижался в обратной зависимости от КВ исследуемых: в подгруппе больных в КВ 20–39 лет средние показатели БВ снизились на 7,1%, в возрасте 40–59 лет — на 4,4%, а в возрасте старше 60 лет — на 3,4%. У женщин на фоне проводимого лечения зарегистрировано общее снижение усредненных показателей БВ с $55,8 \pm 1,6$ до $54,1 \pm 1,7$ года, то есть на 3,05% ($p > 0,05$) —

еще менее выраженное, чем в группе мужчин. При этом, в отличие от мужчин, не выявлено наиболее отчетливого геропротекторного эффекта терапии в подгруппе самых молодых — в диапазоне КВ 20–39 лет, где средние показатели БВ улучшились по отношению к зарегистрированным до начала лечения всего на 3,3%, что в 2,15 раза ниже ($p < 0,01$), чем у мужчин аналогичного КВ. Снижение показателей БВ в других двух подгруппах больных женщин полностью сопоставимо с таковым, зарегистрированным у мужчин: в КВ 40–59 лет оно составило 4,5%, в КВ старше 60 лет — 3,0%.

Отклонения показателей БВ от значений КВ находились в определенной зависимости от результата проводимого лечения. Среди больных обоего пола и разного КВ, выписанных из стационара с выздоровлением ($n=52$) или улучшением ($n=447$), усредненная разница показателей КВ и БВ достигала, соответственно, $-6,51 \pm 2,88$ и $-0,29 \pm 1,16$ года; в случаях ухудшения в состоянии здоровья или же полном отсутствии динамики, несмотря на проводимое лечение, различия в показателях БВ и КВ, наоборот, сдвигались в сторону увеличения, достигая $+24,5 \pm 2,5$ года при ухудшении состояния здоровья ($n=3$) и $+7,11 \pm 8,99$ года при отсутствии значимой динамики ($n=12$). Таким образом, учитывая наибольшее число пациентов, у которых наступило выздоровление или же улучшение в состоянии здоровья на фоне проводимого им лечения ($n=499$; 97,1%), можно с уверенностью сказать о том, что даже в случаях позитивной динамики в состоянии больного его БВ очень незначительно реагирует на данную позитивную динамику.

Определенную ясность в выявленную нами ситуацию низкой эффективности проводимой терапии в плане снижения БВ как мужчин, так, и особенно, женщин привнесли сравнительные данные изменений БВ в процессе лечения в зависимости не от КВ, а от исходного БВ, определяемого перед началом проведения курса лечения. Для проведения данного исследования все больные были подразделены на четыре сравниваемые группы в зависимости от исходных параметров отклонений их БВ от КВ: у представителей 1-й группы ($n=47$) отклонение составляло от -25 до -15 лет (в среднем среди мужчин $-18,75 \pm 0,54$, среди женщин $-22,38 \pm 2,0$); у представителей 2-й группы ($n=214$) — от -15 до 0 лет (в среднем среди мужчин $-5,87 \pm 0,26$, среди женщин $-5,67 \pm 0,5$); у представителей 3-й группы ($n=188$) — от 0 до +15 лет (в среднем среди мужчин $+5,76 \pm 0,25$, среди женщин $+6,08 \pm 0,46$); у представителей 4-й группы ($n=65$) — от +15 до

+25 лет (в среднем среди мужчин $+19,03 \pm 0,68$, среди женщин $+17,85 \pm 0,49$). На рис. 1 и 2 представлена динамика БВ в процессе лечения в зависимости от исходных показателей БВ мужчин и женщин.

Представленные графики наглядно иллюстрируют тот факт, что, независимо от исходных показателей, отклонения БВ от КВ в процессе лечения

стремятся к нулю. При этом выявленная разница между усредненными исходными показателями отклонений БВ и КВ 1-й и 4-й групп, составлявшая $37,78 \pm 3,46$ года среди мужчин и $40,23 \pm 7,21$ года среди женщин, после окончания курса лечения составила всего $6,57 \pm 0,74$ и $3,4 \pm 1,1$ года, соответственно ($p < 0,001$). Обнаружено также, что чем выше БВ мужчин и женщин был до лечения,

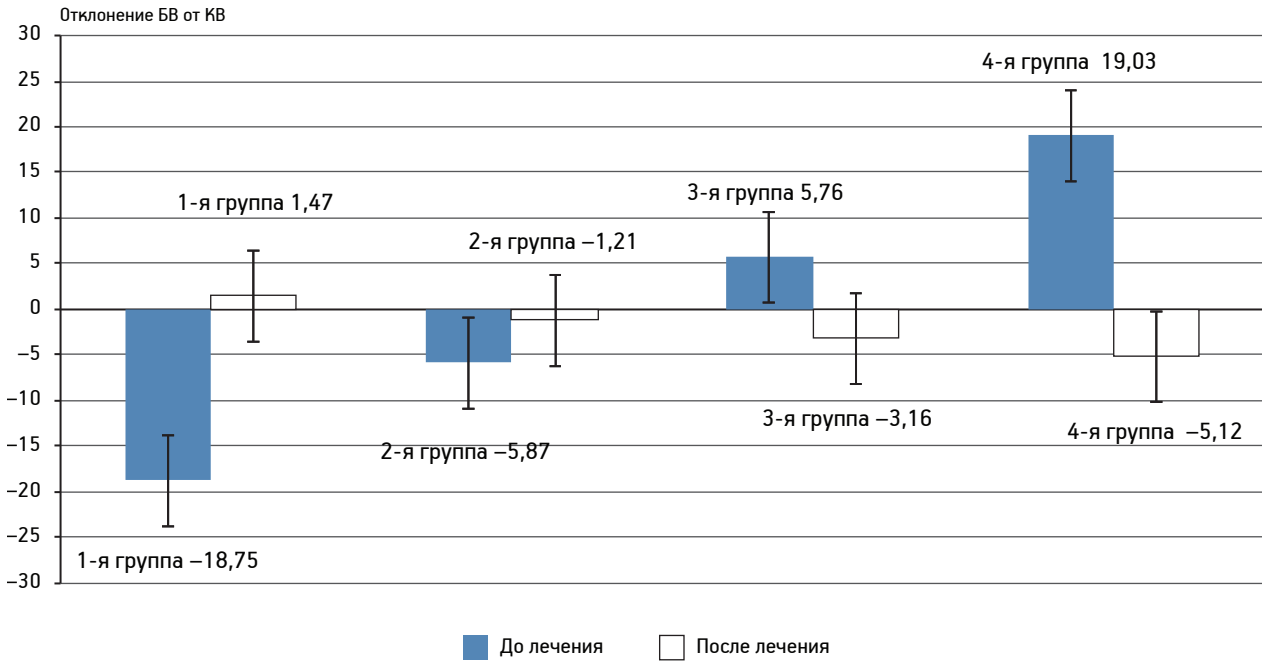


Рис. 1. Динамика биологического возраста (БВ) в процессе лечения множественной патологии у мужчин в зависимости от исходных показателей БВ (КВ — календарный возраст)

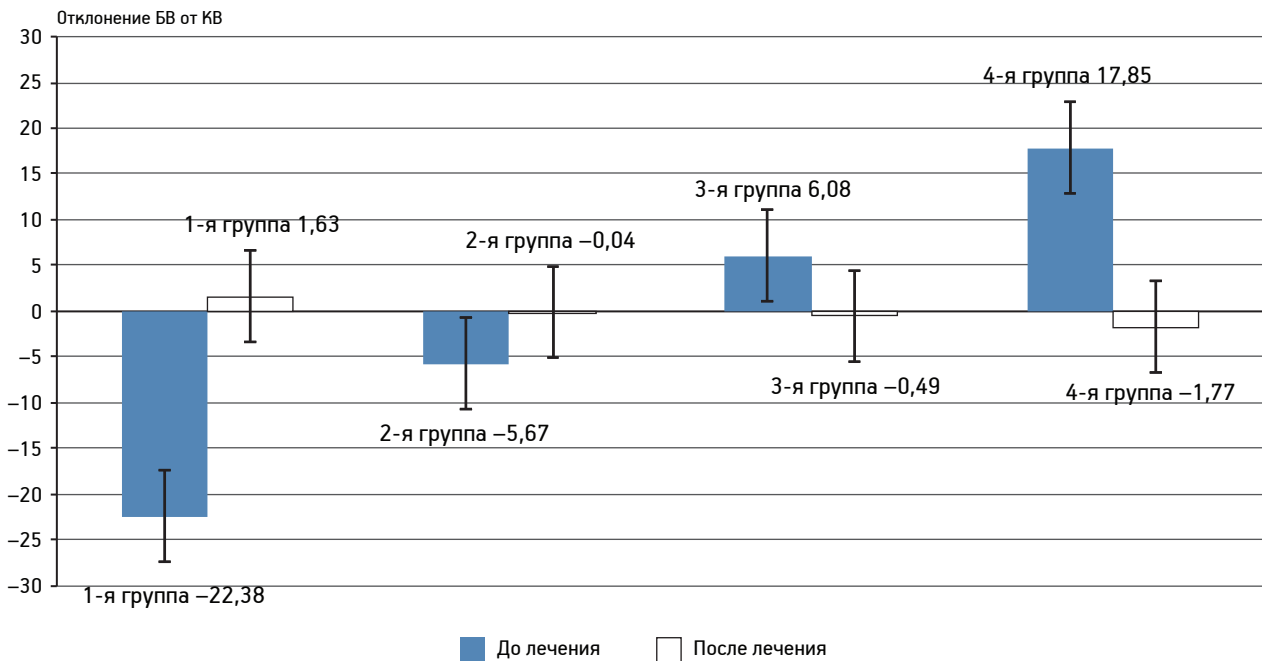


Рис. 2. Динамика биологического возраста (БВ) в процессе лечения множественной патологии у женщин в зависимости от исходных показателей БВ (КВ — календарный возраст)

тем сильнее он снижался после лечения. При этом в тех случаях, когда БВ до лечения был низким, проводимая терапия его более не снижала, а наоборот, повышала. В результате, у значительной части пациентов (26,1% мужчин, 6,2% женщин) лечение множественной патологии в определенном смысле способствовало повышению БВ и, следовательно, увеличению темпа старения организма в целом. Возможно два объяснения данному феномену: а) проводимое лечение в ряде случаев может способствовать нарушению сформировавшейся в течение длительного времени адаптации организма к множественной, но нетяжелой патологии, и вновь возникшая дезадаптация выражается в увеличении темпа старения; б) как значимое увеличение, так и значимое снижение БВ по отношению к КВ следует считать отклонениями от нормы при условии наличия множественной патологии, и проводимое лечение в этом случае воздействует позитивно, приближая показатели БВ к показателям КВ.

Заключение

Таким образом, итогом представленного исследования явилось определение ряда закономерностей динамики состояния здоровья и биологического возраста пациентов разного возраста и пола, страдающих клинически умеренно выраженной множественной патологией, в процессе их лечения в стационаре. Результаты показали, что в целом, вне зависимости от календарного возраста, у мужчин диагностируется больше заболеваний, число которых с возрастом увеличивается, а палитра нозологических форм существенно меняется в двух возрастных периодах — 40–59 и 60–80 лет. Мужчины любого возраста более длительные сроки, чем женщины, лечатся в условиях стационара, но пик указанных различий приходится на период календарного возраста 20–39 лет; затем разница нивелируется, особенно в 60–80 лет. Эффективность терапии среди женщин, по сравнению с мужчинами, несмотря на более короткие сроки лечения, значительно выше в возрасте 20–39 лет, но затем в процессе старения половые различия постепенно исчезают, в особенности к 60–80 годам, что может указывать на роль гормонального фактора в эффективности лечебных мер. Присутствие множественной, хотя и умеренно выраженной патологии может в значительной степени увеличивать показатели биологического возраста по отношению к таковым, определяемым у практически здоровых лиц аналогичного кален-

дарного возраста, и это особенно заметно у мужчин 20–39 лет и у женщин как в этом же возрасте, так и после 60 лет. Геропротекторный эффект лечения множественной патологии незначителен даже при отчетливо позитивных результатах терапии, что особенно заметно у женщин, и касается практически всех возрастных периодов. Более того, различия между исходными показателями биологического и календарного возраста как у женщин, так и у мужчин в процессе лечения уменьшаются, стремясь к нулю, и при этом у ряда больных исходно низкие показатели биологического возраста не снижаются еще более, а наоборот, повышаются, приближаясь своими значениями к календарному возрасту. Данный феномен может быть объясним либо влиянием проводимого лечения в качестве фактора, нарушающего сложившуюся адаптацию — симбиоз между нетяжелой патологией и организмом, либо тем, что существенно заниженный биологический возраст по отношению к календарному — столь же патологический момент, как и существенно завышенный биологический возраст, и проводимое лечение в данном случае «выравнивает» ситуацию.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.
2. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система, 2008.
3. Арьева Г. Т., Советкина Н. В., Овсянникова Н. А., Арьев А. Л. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 612–619.
4. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 409–420.
5. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Фундаментальные механизмы геропротекции. М.: Биоинформсервис, 2002.
6. Донцов В. И., Труханов А. И., Крутько В. Н. Медицина антистарения: фундаментальные основы. М.: Изд-во УРСС, 2010.
7. Журавлева Т. П. Основы гериатрии. М.: Форум Инфра, 2007.
8. Захаров В. В. Всероссийская программа исследования эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. 2006. № 11. С. 27–32.
9. Кравцова Е. Ю., Мартынова Г. А. Особенности клинического течения и исход инсульта у лиц работоспособного возраста // Вестн. ВМА. 2007. № 1 (170). С. 234–235.
10. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка // Клин. геронтол. 2012. № 1–2. С. 36–42.
11. Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др. Укоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 112–117.

12. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.

13. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2005.

14. Ястребов А. П., Мещанинов В. Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005.

15. Carlson M. C., Fried L. P., Xue Q. L. et al. Validation of the Hopkins medication schedule to identify difficulties in taking medications // J. Geront. Biol. Aci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. № 2. P. 217–223.

16. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study on aging // J. Amer. Geriat. Soc. 2000. Vol. 48. P. 775–782.

17. Goudochnikov V. I. Comparison of age-related dynamics and gender differences in morbidity and mortality caused by several groups of diseases: no evidence for unique general scheme of aging potentially modifiable by perinatal programming // J. DOHaD. 2009. Vol. 1 (Suppl. 1). P. 123–128.

18. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. 1999. Vol. 17. P. 151–183.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 347–354

V. S. Myakotnykh, I. V. Gavrilov, K. V. Egorin, V. N. Meshchaninov, T. A. Borovkova

**DYNAMICS OF HEALTH AND AGING RATE OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE AND SEX
IN THE TREATMENT OF MODERATE MULTIPLE PATHOLOGIES**

The Ural state medical academy, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620905; e-mail: vmyakotnykh@yandex.ru

The article presents results of investigation of the dynamics of health status of patients of different age and sex, with several non-serious diseases, in the course of their treatment in the hospital, as well as the determination of their biological age before and after the course of treatment. The clear differences in the number of diseases, their nature, duration of the treatment and its effectiveness depending on age and sex were revealed. However, at the age of older than 60 years these differences gradually disappearing. Multiple, although non-serious, pathology has a negative impact on the indicators of the biological age of men in the calendar age of 20–39 years and women in the calendar age of 20–39 and older than 60 years, but the rejuvenating effect of the treatment is extremely low. In a number of cases, in the process of treatment of multiple pathologies the indicators of initially reduced biological age get even higher and adapt to the indicators of the calendar age. The authors explain this from the position of the disturbed by the treatment adaptation of the organism to easy disease, as well as the opportunity of reviewing the biological age significantly reduced in relation to the calendar age as a pathological phenomenon similar to significantly increased biological age.

Key words: *calendar and biological age, sex, aging, multiple pathologies, treatment*

Д. М. Сосницкая¹, Т. В. Байдина²

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ И ПОСТУРАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

¹ Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн, 614000 Пермь, ул. М. Горького, 15; e-mail: riyada@yandex.ru;² Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, 26

Исследованы особенности психических расстройств у больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и их взаимосвязь с постуральными нарушениями. Выявлено, что головокружение и нарушения равновесия приводят к социальной дезадаптации больных, что способствует формированию эмоциональных расстройств, частым вариантом которых является депрессия (71% случаев). Получена тесная взаимосвязь тревожной и депрессивной симптоматики (59% случаев). Методом компьютерной стабиллометрии показано, что эмоциональные расстройства усугубляют имеющиеся нарушения равновесия, что находит отражение в увеличении скорости перемещения центра давления, длины и площади статокинезиограммы.

Ключевые слова: старческий возраст, головокружение, тревога, депрессия, нарушение равновесия

Демографические изменения общества многих стран выражаются в настоящее время большим приростом числа людей старшей возрастной группы. В России, по данным переписи населения на январь 2010 г., число лиц старше 70 лет составило 13 811 тыс. человек. По частоте встречаемости жалоб на головокружение у пациентов старшей возрастной группы преобладают над жалобами на затрудненное дыхание и боли в сердце [11, 12]. Чаще всего у таких пациентов головокружение является следствием неустойчивости, возникающей из-за сочетания умеренных расстройств нескольких сенсорных функций с нарушением центральной интеграции сенсорной информации. Большой вклад в формирование неустойчивости у больных старческого возраста вносит апраксия ходьбы, развивающаяся при дисциркуляторной энцефалопатии [6].

В настоящее время нет единого мнения по вопросу лечения постуральных нарушений у больных с цереброваскулярной патологией. Несмотря на большое количество разных сосудистых и ноотропных лекарственных препаратов, их эффективность в коррекции постуральных нарушений невелика.

В лечении практически не учитываются психосоматические особенности пациентов, которые могут усугублять расстройства равновесия и негативно влиять на процессы выздоровления [4, 9].

В современных условиях жизни увеличивается нагрузка на эмоциональную сферу человека, повышаются требования к адаптационным возможностям. В неблагоприятных условиях жизнедеятельности пониженные адаптационные возможности или эмоциональная неустойчивость являются факторами риска, способствующими возникновению психосоматических нарушений [1, 4]. Пациенты с постуральными нарушениями испытывают дополнительное отрицательное психогенное воздействие головокружения и связанных с ним симптомов [11, 12].

Сохранение равновесия и координации движений — одно из важнейших условий жизнедеятельности человека, которое позволяет ему активно взаимодействовать с внешней средой [2]. В связи с головокружением у пожилых пациентов может возникать социально-психологическая дезадаптация, способствующая развитию тревожно-депрессивного расстройства, приводящего (на фоне неврологических, соматических, в том числе сосудистых, причин головокружения и нарушения равновесия) к формированию постуральной фобической неустойчивости, обозначаемой пожилыми пациентами как «головокружение», «шаткость», «чувство опьянения» [4, 11]. Таким образом, замыкается порочный круг головокружение—тревожно-депрессивное расстройство—головокружение.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что комплексное изучение постуральных и психических нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста, а также разработка диагностического алгоритма является актуальным и представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования — оценка особенностей и взаимосвязи психических и постуральных нарушений у больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материалы и методы

Были обследованы 82 пациента старческого возраста (75–89 лет), из них 56 женщин и 26 мужчин, находившихся на стационарном лечении дисциркуляторной энцефалопатии в Пермском краевом госпитале для ветеранов войн.

Критериями включения являлись жалобы на головокружение, верифицированный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, способность к самообслуживанию. Критериями исключения были соматическая, неврологическая, ортопедическая патология в стадии декомпенсации, выраженные когнитивные расстройства и нарушения психотического уровня. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии был установлен в соответствии с общепринятыми критериями [10] и соответствовал разделам I67.3 (прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия) и I67.8 (другие уточнённые заболевания сосудов мозга) МКБ-10.

Наряду с клиническим обследованием было проведено психометрическое с использованием стандартизованных оценочных шкал. Выраженность когнитивного расстройства оценивали при помощи батареи лобной дисфункции (БЛД) и краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС). Для выявления и оценки эмоциональных нарушений использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (ГШТД) и критерии МКБ-10. Окончательный диагноз эмоциональных нарушений устанавливал лично исследователь (врач-невролог). Все больные были осмотрены психиатром для исключения нарушений психотического уровня. Для оценки влияния головокружения на качество жизни пациентов использовали опросник Dizziness Handicap Inventory (DHI) (G. P. Jacobson и C. W. Newman, 1990), для оценки степени стрессорной нагрузки — тест жизненных событий Холмса—Рейя (ТЖС). Для клинической оценки функции поддержания вертикальной позы использовали шкалу R. Bohannon (1989), позволяющую оценивать устойчивость вертикальной позы при разной площади опоры и в разных сенсорных условиях. Для исследования состояния вертикальной устойчивости применяли компьютерный стабилметрический комплекс «МБН-Биомеханика» (Москва). Исследования проводили по Европейской методике с открыты-

ми глазами в стандартных условиях, что позволяет сравнивать полученные результаты с существующими нормами. Устойчивость вертикальной позы оценивали по следующим параметрам: S (мм²) — площадь статокинезиограммы; L (мм) — длина статокинезиограммы; V (мм/с) — средняя скорость колебаний центра давления.

Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ Statistica v. 6.0 (StatSoft-Russia, 1999). Распределение изучаемых признаков оценивали на основании критерия Шапиро—Уилка. Так как распределение каждого исследуемого признака отличалось от нормального, для анализа были использованы непараметрические методы. Качественные признаки охарактеризованы абсолютными и относительными долями, количественные — медианой, верхней и нижней квартилью. Для сравнения двух независимых качественных признаков использован двусторонний точный критерий Фишера, количественных — критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Корреляционный анализ выполнен по Спирману.

Результаты и обсуждение

Все больные предъявляли жалобы на головокружение, причём чаще всего под ним подразумевался неопределённый дискомфорт равновесия — 43 (52%) пациента и кратковременная потеря равновесия при ходьбе — 31 (38%). 4 (5%) больных жаловались на постоянную шаткость, двое (2%) — на ощущение вращения предметов вокруг себя, двое (2%) — на чувство дурноты и предобморочное состояние. В своей монографии T. Brand [11] указывает, что под головокружением пожилые больные понимают самые разнообразные ощущения, и для постановки правильного диагноза важно понять, какое именно ощущение больной обозначает как головокружение. Так, дискомфорт равновесия, скорее всего, связан с пресбиатаксией, кратковременная потеря равновесия при ходьбе и шаткость походки характерны для вертебробазиллярной недостаточности, вращательное головокружение в старческом возрасте, как правило, обусловлено доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, а чувство дурноты — ортостатической гипертензией. Психогенное головокружение также характеризуется кратковременными приступами флюктуирующей иллюзорной неустойчивости, однако приступы часто связаны с особыми перцептивными стимулами или

социальными ситуациями, а объективные тесты на устойчивость пациенты выполняют нормально [11]. У наших обследуемых нарушения равновесия были подтверждены объективно по шкале R. Bohannon (4 (4;5) балла — при открытых глазах; 4 (3;5) балла — при закрытых глазах) и методом компьютерной стабилотрии. Скорость перемещения центра давления (14,54 (11,75; 18,5) мм/с), длина (740,94 (599,16; 920,02) мм) и площадь (462,66 (314,22; 642,95) мм²) статокинезиограмм были увеличены у всех пациентов, что свидетельствует о снижении баланса в основной стойке.

Данные клинического осмотра 51 (62 %) пациента соответствовали критериям большого депрессивного эпизода по МКБ-10, 7 (9 %) — малого депрессивного эпизода, у 24 (29 %) депрессивных расстройств выявлено не было. По данным ГШТД, субклинически выраженная депрессия была установлена у 29 (35 %) пациентов, клинически выраженная — у 25 (30 %), у 28 (34 %) депрессивных расстройств выявлено не было. При этом у 40 (49 %) пациентов имелось сочетание как тревожной, так и депрессивной симптоматики, у 18 (21 %) преобладала депрессивная симптоматика, у 8 (10 %) — тревожная симптоматика, но с симптомами, характерными для депрессии. У 16 из 82 пациентов (10 %) не было признаков депрессии или тревоги как по критериям МКБ-10, так и по результатам ГШТД. Получена слабая положительная корреляция между результатами оценки эмоциональных нарушений по ГШТД и критериям МКБ-10 ($r=0,23$; $\rho=0,036$). Пациенты с тревожными и депрессивными расстройствами, идентифицированными по ГШТД, были объединены в 1-ю группу (66 человек) пациентов с эмоциональными расстройствами. 2-ю группу составили 16 пациентов без эмоциональных нарушений.

Группы достоверно не различались по возрасту (1-я — 81 (77;83) год; 2-я — 79 (76;82) лет; $\rho=0,120$) и полу (1-я — 45 (68 %) женщин и 21 (32 %) мужчина; 2-я — 11 (69 %) женщин и 5 (31 %) мужчин; двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,609$).

Симптомы, характерные для депрессии согласно критериям МКБ-10, были распределены в группе больных с эмоциональными нарушениями следующим образом: подавленное настроение (на протяжении большей части дня) было у 5 (8 %) пациентов, снижение интересов и способности испытывать удовольствие — у 7 (71 %), снижение энергичности, повышенная утомляемость — у 47 (71 %); снижение концентрации внимания, неспособность сосредоточиться — у 36 (55 %), нару-

шения аппетита (с изменением массы тела) — у 1 (2 %), нарушения сна — у 32 (48 %), мрачное, пессимистическое видение будущего — у 17 (26 %), снижение самооценки и уверенности в себе — у 33 (50 %) пациентов. Во 2-й группе о снижении интересов и способности испытывать удовольствие сообщил один (6 %) пациент, о снижении энергичности, повышенной утомляемости — 8 (50 %); о снижении концентрации внимания, неспособности сосредоточиться — 3 (19 %), о нарушениях сна — 5 (31 %), о снижении самооценки и уверенности в себе — 7 (44 %) больных. У больных 2-й группы типичное для депрессии снижение настроения не встречалось, среди основных критериев в обеих группах преобладали характерные для малого депрессивного эпизода, но во 2-й группе дополнительных симптомов было недостаточно для постановки диагноза депрессии.

Достоверной разницы по характеру головокружения, длительности приступов, сопутствующих симптомов и оценке устойчивости по шкале R. Bohannon не получено. Однако в группе с эмоциональными нарушениями больные чаще всего характеризовали головокружение как приступы неустойчивости при ходьбе (32 из 66 больных, 48 %), длящиеся секунды (50 из 66 больных, 75 %) и сопровождающиеся чувством тревоги и волнения (30 из 66 больных, 45 %). Больные 2-й группы чаще характеризовали головокружение как неопределенный дискомфорт равновесия (11 из 16 больных, 69 %), длящийся секунды (11 из 16 больных, 69 %) и сопровождающийся вегетативными симптомами (11 из 16 больных, 69 %).

Стабилотрические показатели были достоверно хуже в группе больных с эмоциональными нарушениями: скорость перемещения центра давления — 1-я группа — 15,69 (12,03;18,49) мм/с, 2-я группа — 12,27 (10,85;13) мм/с, $\rho=0,002$; длина статокинезиограммы — 1-я группа — 799,93 (613,08;942,75) мм, 2-я группа — 625,07 (552,73;662,5) мм, $\rho=0,002$; площадь статокинезиограммы — 1-я группа — 492,19 (328,02;805,94) мм², 2-я группа — 353,37 (258,61;404,84) мм², $\rho=0,002$. Получена умеренная и слабая положительная корреляция между результатами ГШТД и стабилотрическими данными: подшкала тревоги/длина статокинезиограммы — $r=0,22$, $\rho=0,045$; подшкала тревоги/площадь статокинезиограммы — $r=0,31$, $\rho=0,004$; подшкала тревоги/скорость перемещения центра давления — $r=0,22$, $\rho=0,049$; подшкала депрессии/длина статокинезиограммы — $r=0,36$, $\rho=0,001$; подшкала депрессии/площадь ста-

кинезиограммы — $r=0,36$, $\rho=0,001$; подшкала депрессии/скорость перемещения центра давления — $r=0,36$, $\rho=0,001$. Полученные данные свидетельствуют о том, что эмоциональные расстройства усугубляют имеющиеся нарушения равновесия у больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией.

При оценке когнитивной сферы по БЛД достоверной разницы между группами не получено: 1-я группа — 14 (12; 15) баллов; 2-я группа — 15 (12; 18) баллов; $\rho=0,350$. Результаты КШОПС были достоверно хуже в 1-й группе (25 (25; 27) баллов), чем во 2-й (27 (25; 29); $\rho=0,027$). При анализе по пунктам шкалы в группе больных с эмоциональными нарушениями была достоверно хуже концентрация внимания (1-я группа — 4 (4; 5) балла, 2-я — 5 (4; 5) баллов; $\rho=0,040$) и речь (1-я — 7 (6; 7) баллов; 2-я — 8 (7; 8) баллов; $\rho=0,004$), что может быть обусловлено как перераспределением внимания при наличии депрессивной симптоматики, так и большей выраженностью дисфункции лобной доли (нарушение произвольного выбора цели деятельности, устойчивости внимания, гибкости когнитивных процессов) при сочетании депрессии и когнитивных нарушений [9].

Получена умеренная отрицательная корреляция между результатами КШОПС и ГШТД (КШОПС и подшкала тревоги $r=-0,28$; $\rho=0,028$; КШОПС и подшкала депрессии $r=-0,26$; $\rho=0,039$).

При поступлении в стационар больные 1-й группы предъявляли от 4 до 20 жалоб (10 (8; 14)), больные 2-й группы — от 4 до 17 (9 (6; 11)). Достоверной разницы между группами не получено (двусторонний точный критерий Фишера $\rho>0,05$).

Окончательные диагнозы больных в 1-й группе насчитывали от 6 до 19 нозологических форм (13 (10; 14)), во 2-й группе — от 8 до 17 (12 (10; 13)). Достоверной разницы между группами не получено (двусторонний точный критерий Фишера $\rho>0,05$).

Больные 1-й группы получали от 1 до 13 лекарственных препаратов (6 (5; 8)), 2-й — от 2 до 9 (6 (5; 6)). Больные группы с эмоциональными нарушениями достоверно чаще получали диклофенак (двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,015$) и парацетам (двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,020$). Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты способствуют развитию депрессивных нарушений, тогда как ноотропные препараты, наоборот, обладают антидепрессивным свойством.

Нами были проанализированы неблагоприятные социальные факторы в жизни больных. Инвалидность имелась у 47 (71%) больных 1-й группы и у 13 (81%) — 2-й, без достоверной разницы по группам (двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,376$).

Частота проживания в городе или на селе в группах не различалась. Однако у больных 1-й группы чаще отмечалось одиночество (40; 61% больных), чем у больных 2-й группы (5, 31%) — двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,007$.

Достоверной разницы между группами по результатам ТЖС Холмса—Рея не было: в группе больных с эмоциональными расстройствами средний балл теста составил 72 (0; 143), в группе больных без тревоги и депрессии — 12 (0; 97), $\rho=0,081$. При этом больные 1-й группы отмечали следующие стрессорные события, произошедшие в их жизни за последний год: болезнь близкого родственника — 23 (35%) человека; перемены, связанные со сном и режимом дня, — 10 (15%); серьезная травма или заболевание, перемены в привычном образе питания — 7 (11%); смерть супруга, смена привычек, перемены в семье — 5 человек (8%); сложности в интимной жизни — 4 (6%); серьезные разногласия с супругом — 3 человека (5%); разлад в супружеской жизни, потеря работы, смерть близкого друга, конфликты с родителями супруга, перемены в материальных условиях жизни, смена жилья, приход к религии — 2 человека (3%); исключительный личный поступок или достижение, изменение в финансовом состоянии — 1 человек (2%). У 30 (45%) человек стрессорных событий не было. Больные 2-й группы отметили следующие стрессорные события за последний год: болезнь близкого родственника — 3 человека (19%); перемены в привычном образе питания — 2 человека (13%); разлад в супружеской жизни, смерть близкого родственника, серьезная травма или заболевание, смена привычек, приход к религии, долг — 1 человек (6%); никаких — 10 человек (62%).

Влияние головокружения на качество жизни по опроснику ДНН было изучено у 50 больных, показатель был достоверно ($\rho=0,008$) хуже в группе больных с тревожно-депрессивными расстройствами — 61 (32; 80) балл. В группе больных без эмоциональных нарушений показатель составил 27 (10; 51) баллов. Мы проанализировали, какие аспекты качества жизни были хуже у больных в группе с эмоциональными нарушениями. Оказалось, что группы достоверно различаются только по доли влияния головокружения на социальную активность (двусторонний точный критерий

рий Фишера $\rho=0,006$) и обычную повседневную деятельность (двусторонний точный критерий Фишера $\rho=0,025$). Выявлена умеренная корреляция между ДН и подшкалой тревоги ГШТЖ ($r=0,4$; $\rho=0,01$).

Необходимо также учитывать, что обследованные нами больные отличались полиморбидностью, обширностью предшествующей истории болезни, снижением памяти, быстрой утомляемостью, часто негативным отношением к клинико-психологическому тестированию. Всё это привело к потере части данных и затруднило интерпретацию полученных результатов. Антидепрессанты на момент обследования не получал ни один больной.

Выводы

У больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией головокружение и постуральные нарушения приводят к психической дезадаптации, которая, в свою очередь, усугубляет течение заболевания и приводит к нарушению социального функционирования больных.

Частым вариантом эмоциональных расстройств у больных старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и постуральными нарушениями является депрессия (71%). При этом имеется тесная взаимосвязь тревожной и депрессивной симптоматики, которую сложно разграничить (у 49% больных депрессивные нарушения сочетались с тревожными, у 10% — преобладали тревожные нарушения с характерными для депрессии симптомами).

В свою очередь, эмоциональные расстройства усугубляют имеющиеся нарушения равновесия, что находит отражение в увеличении скорости перемещения центра давления, длины и площади статокнезиограммы.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией отсутствует явная связь между формированием психоэмоциональных нарушений и внешними психогенными факторами, в то же время прослеживается взаимозависимость выраженности постуральных, когнитивных и психоэмоциональных нарушений, что, возможно, обусловлено общностью их патогенетических механизмов и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Гаврилова С. И. Руководство по гериатрической психиатрии. М.: Пульс, 2011.
2. Гурфинкель В. С., Коц Я. М., Шик М. Л. Регуляция позы человека. М.: Наука, 1965.
3. Кононова Е. Л., Балунов О. А., Ананьева Н. И. Постуральные нарушения у пациентов с сосудистой патологией головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. 2004. № 11. С. 14–18.
4. Кривошей И. В., Скворцов А. В., Шинаев Н. Н., Таламбум Е. А. Показатели стабилотрии при некоторых психических заболеваниях // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 8. С. 62–64.
5. Мостовой Л. Я. Современные возможности диагностики двигательных нарушений у пожилых пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Альманах «Геронтология и гериатрия». 2003. № 2. С. 281–284.
6. Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейropsychическими расстройствами. Екатеринбург: ГОУ ВПО УГМА, 2009.
7. Пашков О. В., Бурдаков В. В. Ранняя диагностика нарушений равновесия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на основе стабилотрических параметров // Урал. мед. журн. 2007. № 1. С. 50–54.
8. Скворцов Д. В. Клинический анализ движений. Стабилотрия. М.: АОЗТ «Антидор», 2000.
9. Сосницкая Д. М., Байдина Т. В. Особенности депрессивного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста // Бюл. мед. Интернет конференций (ISSN 2224-6150). 2012. Т. 2. № 9. С. 643–646.
10. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы: Рук. для врачей. М.: Медицина, 2005.
11. Brand T. Vertigo: Its Multisensory Syndroms. London: Springer-Verlag London Limitia, 2003.
12. Maarsingh O. R., Jaccjuellen D., Schellevis F. G. et al. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care // Ann. family med. 2010. Vol. 8. № 3. P. 276–289.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 355–359

D. M. Sosnitskaya¹, T. V. Baidina²

MENTAL DISORDERS IN SENILE AGE PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE AND POSTURAL INSTABILITY

¹ Perm Regional Hospital for War Veterans, 15 ul. M. Gorkogo, Perm 614000; e-mail: riyada@yandex.ru;

² E. A. Vagner Perm State Medical Academy, 26 ul. Petropavlovskaya, Perm 614000

The features of psychiatric disorders in senile cerebrovascular patients and their relationships with postural disorders were investigated. The dizziness and imbalance lead to social exclusion of patients, which contributes to emotional disorders, a frequent variant of which is depression (71% of cases). A close correlation of anxious and depressive symptoms was received (59% of cases). It was showed by computerized stabilometry that emotional disorders exacerbate existing imbalance, reflected in increasing of speed of the center of pressure, length and area of statokneziogramm.

Key words: senile age, dizziness, anxiety, depression, instability

А. В. Алабут

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ НА ВЫБОР ТАКТИКИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: alabut@mail.ru

Остеоартроз относят к заболеваниям, ассоциированным с возрастом, а также с высоким уровнем коморбидности. Целью исследования явился анализ сопутствующих заболеваний 204 пациентов Южного федерального округа, расчет индекса коморбидности, разработка тактики ведения больных при эндопротезировании коленного сустава. При обследовании у 95,1% пациентов выявлена сопутствующая патология. Средний индекс коморбидности Charlson составил 2,65 балла. Разработан алгоритм выбора тактики лечения у пациентов в зависимости от индекса Charlson и степени тяжести по классификации объективного статуса больного Американского общества анестезиологов (ASA). Адекватная и продуманная комплексная терапия имеющихся у пациента соматических заболеваний позволила улучшить качество и продолжительность жизни пациентов после эндопротезирования коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартроз, индекс коморбидности Charlson, эндопротезирование коленного сустава

Остеоартроз относят к заболеваниям, ассоциированным не только с возрастом, но и с высоким уровнем коморбидности, причем установлено, что пациенты с остеоартрозом имеют более высокий риск развития коморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие [9, 10].

Целью исследования явился анализ сопутствующих заболеваний 204 пациентов Южного феде-

рального и Северокавказского округов, расчет индекса коморбидности Charlson, а также разработка тактики ведения больных при эндопротезировании коленного сустава.

Материалы и методы

В период 2003–2012 гг. 204 пациентам было выполнено первичное эндопротезирование коленного сустава: двустороннее — 40 (19,61%) пациентам, правого коленного сустава — 87 (42,65%), левого — 74 (36,27%) пациентам. Среди всех пациентов 76,47% составили женщины, 23,52% — мужчины. Возрастной диапазон 19–82 года, средний возраст — 61,55 года, средний возраст женщин — 61,83, средний возраст мужчин — 60,48 года. Пациенты пожилого и старческого возраста составили большинство в структуре больных — 59,31% (табл. 1).

Результаты и обсуждение

При анализе сопутствующих заболеваний только у 10 (4,9%) пациентов первого и второго зрелого возраста не выявлено сопутствующих патологий.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Возрастной период	Всего		Женщины		Мужчины	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Юношеский	1	0,49	0	0,00	1	2,08
Первый зрелый	9	4,41	7	4,49	2	4,17
Второй зрелый	73	35,78	49	31,41	24	50,00
Пожилой	114	55,88	96	61,54	18	37,50
Старческий	7	3,44	4	2,56	3	6,25
<i>Всего</i>	204	100,00	156	100,00	48	100,00

У 30 (14,71%) больных было выявлено одно заболевание. Три заболевания и более были диагностированы у 113 (55,39%) пациентов. Три заболевания имели 38 (18,63%) больных, четыре заболевания — 39 (19,12%), пять — 24 (11,76%), шесть — 8 (3,92%) больных. По 2 (0,98%) пациента имели семь и восемь заболеваний. Данные представлены на рис. 1.

На рис. 2 представлено распределение больных в процентах по количеству сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста. При анализе встречаемости сопутствующих заболеваний у больных, перенесших впоследствии эндопротезирование коленных суставов, доминировала сердечно-сосудистая патология — артериальная гипертензия (АГ) и ИБС [1]. АГ преимущественно II–III степени была выявлена у 161 (78,98%) больного. Среди пациентов с АГ у 9 (4,4%) в анамнезе было ОНМК. ИБС страдали 65 (31,85%) пациентов. Сочетание ИБС и АГ отмечено у 59 (28,92%) пациентов. Каждый третий пациент одновременно страдал ИБС и АГ.

Кроме стенокардии, у 15 (7,35%) больных диагностированы тяжелые формы ИБС: у 5 (2,45%) в анамнезе был инфаркт миокарда, у 7 (3,43%) — нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий. По данным Фремингемского исследования, частота фибрилляции предсердий возрастает с 2–4% у лиц старше 60 лет до 10% у лиц старше 65 лет. В нашем исследовании все пациенты были старше 65 лет, и на фоне медикаментозной терапии фибрилляция предсердий переводилась в нормосистолию. При аритмиях эффективность противоаритмических препаратов достигает лишь 50–70% [8]. В связи с этим, у ряда больных не корректирующаяся медикаментами фибрилляция предсердий была поводом для отказа от оперативного лечения. У 65 (31,85%) больных был установлен диагноз ХСН I ФК, у 5 (2,45%) — ХСН II ФК.

Предположительно, у больных с гонартрозом увеличение сердечно-сосудистой патологии связано с развитием эндотелиальной дисфункции, обусловленной гиперпродукцией медиаторов воспаления при хроническом синовите [5]. При анализе коморбидности прослежена достоверная связь развития сердечно-сосудистых заболеваний в нашей группе больных с возрастом, коэффициент корреляции $R^2=0,7309$, а также с ИБС — $R^2=0,96$ (рис. 3, 4).

Патология ЖКТ в исследуемой группе встречалась в 67,64% случаев и была представлена

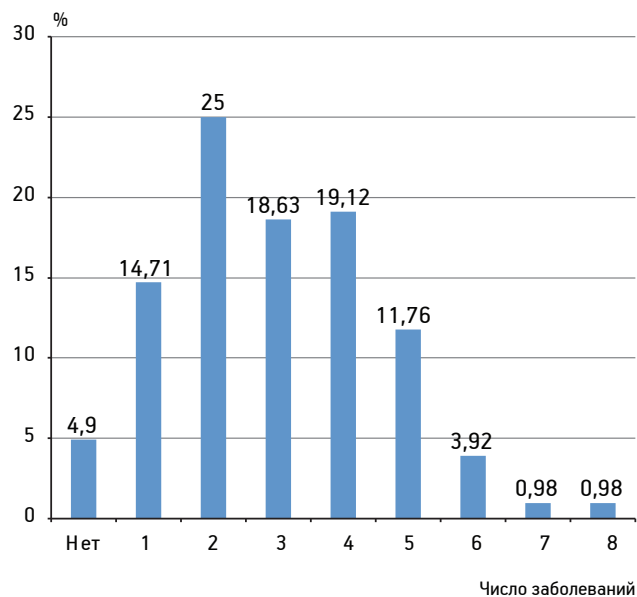


Рис. 1. Число сопутствующих заболеваний у пациентов

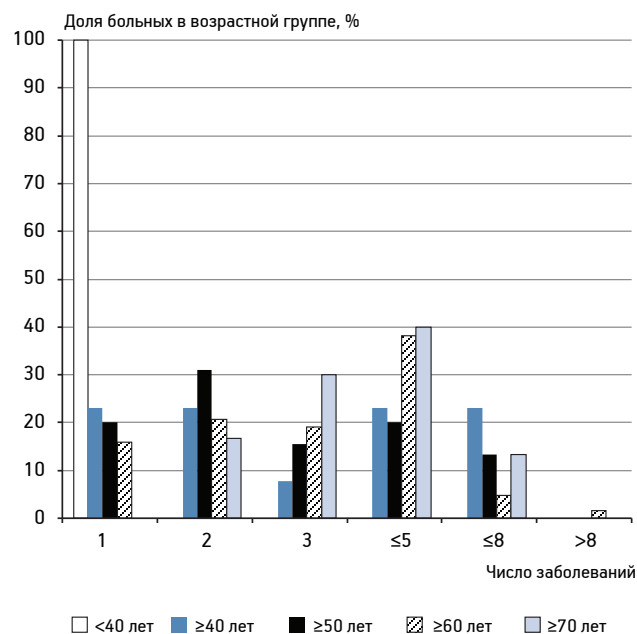


Рис. 2. Распределение больных по числу сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста

хроническим гастритом, дуоденитом, колитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезнью, стеатогепатозом и хроническим гепатитом. При тотальном эндоскопическом контроле у 88 (43,14%) пациентов был выявлен эрозивный гастрит, у 16 (7,84%) имелся язвенный анамнез, у 4 (1,96%) была диагностирована острая язвенная болезнь желудка. Высокая частота гастроэнтерологических проблем связана с сочетанием нескольких факторов риска: неконтролируемо длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в терми-

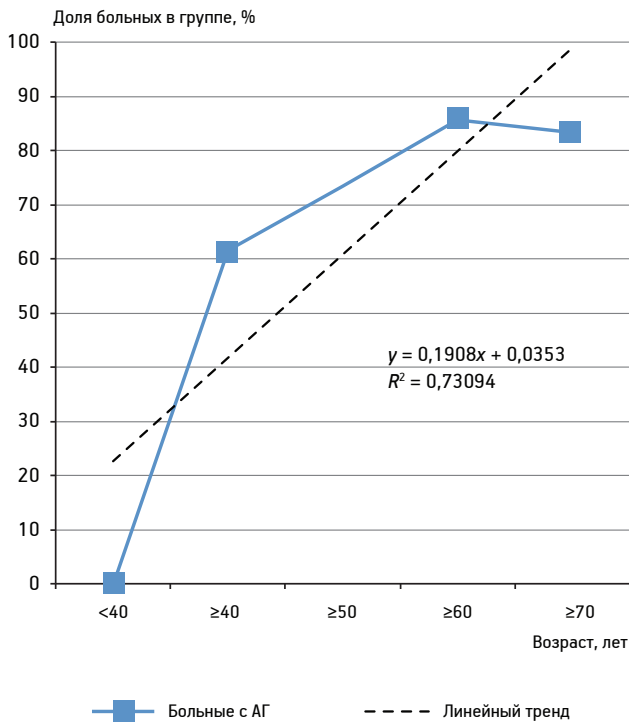


Рис. 3. Зависимость частоты заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) от возраста пациентов

нальной стадии артроза и ухудшением регенерации слизистой оболочки в данной возрастной группе. Наличие у $\frac{1}{3}$ пациентов бессимптомного течения язвенно-эрозивных процессов делает необходимым эндоскопический контроль, особенно на фоне антикоагулянтной терапии [6].

У большого количества пациентов были выявлены эндокринологические заболевания и метаболические нарушения. У 16 (7,84 %) пациентов имелась патология щитовидной железы, у 6 (2,94 %) в анамнезе была тотальная или субтотальная резекция щитовидной железы. Большинство пациентов 97,06 % имели избыточную массу тела или страдали ожирением. У 18 (8,82 %) был диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Проблема сахарного диабета пожилых, с одной стороны, обусловлена феноменом старения населения в развитых странах, с другой стороны — именно старшая возрастная группа населения определяет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа, который обуславливает более 90 % всех случаев диабета в популяции [12, 13]. У 12 (5,88 %) оперированных нами пациентов сахарный диабет сочетался с АГ, а у 9 (4,41 %) — с АГ и ИБС.

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с остеоартрозом при ИМТ ≥ 30 кг/м² определяет важность оценки у

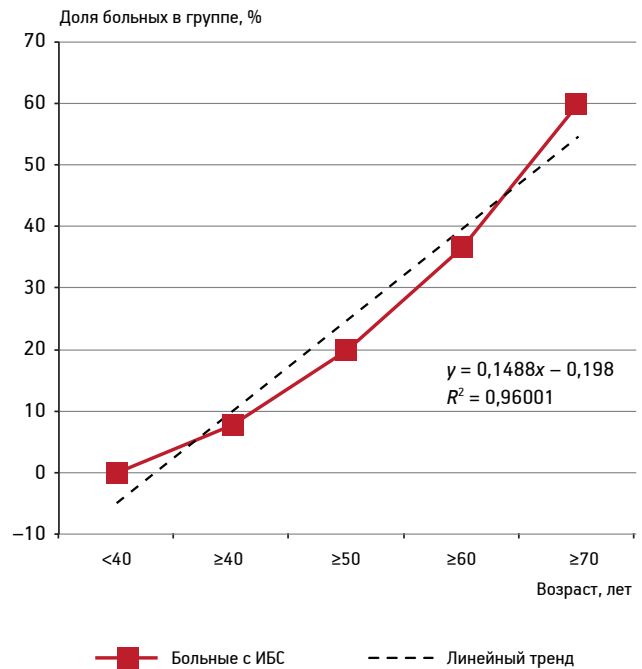


Рис. 4. Зависимость частоты заболеваемости ИБС от возраста пациентов

них риска сосудистых катастроф. Для определения сердечно-сосудистого риска у пациентов с метаболическими нарушениями доказано прогностическое значение повышения содержания триглицеридов и снижение уровня холестерина ЛПВП [4]. В связи с этим, у пациентов проводили исследование липидного спектра.

При оценке липидограмм гиперлипидемии встречались у 89,09 % больных. В соответствии с классификацией D. Fredrickson (ВОЗ, 1970), у всех пациентов имелась дислипидемия II типа. Гиперлипидемия IIa с повышенным содержанием холестерина была выявлена у большинства пациентов — 53,64 %. У 25,45 % больных диагностировали IIb тип дислипидемии, для которого характерен высокий риск развития сосудистых катастроф (табл. 2).

При исследовании гендерных и возрастных различий уровня холестерина и триглицеридов в крови у пациентов удалось установить, что средний уровень искомых показателей у мужчин был выше (табл. 3, 4). Уровень холестерина увеличивался с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

В исследуемой нами группе у 87 (42,65 %) пациентов диагностировали изменения минеральной плотности костной ткани, соответствующие остеопении или остеопорозу, из них 84 (41,18 %) составили женщины. По данным литературы, в возрасте 50 лет остеоартроз диагностируется у

Таблица 2

Средние показатели липидограммы в зависимости от типа гиперлипидемии

Тип гиперлипидемии	Частота в группе, %	Средние уровни		
		холестерин	триглицериды	индекс атерогенности
Норма	10,91	До 5,17	0,15–1,71	2,5–2,65
Па	53,64	6,5743	1,23114	3,49
Пб	25,45	7,0354	2,09769	4,17

Таблица 3

Зависимость среднего уровня холестерина от пола и возраста

Возраст, лет	Всего больных, %	Средний уровень холестерина	Женщины		Мужчины	
			%	средний уровень холестерина	%	средний уровень холестерина
<50	5,45	6,37	6,98	6,37	0	
<60	25,45	6,41	25,58	6,30	25	6,80
<70	36,36	6,57	32,56	6,48	50	6,79
≥70	32,73	6,50	34,88	6,39	25	7,01

Таблица 4

Зависимость среднего уровня триглицеридов от пола и возраста

Возраст, лет	Всего больных, %	Средний уровень триглицеридов	Женщины		Мужчины	
			%	средний уровень триглицеридов	%	средний уровень триглицеридов
<50	5,45	1,32	6,98	1,32	0	
<60	25,45	1,19	25,58	1,17	25	1,27
<70	36,36	1,50	32,56	1,52	50	1,47
≥70	32,73	1,67	34,88	1,53	25	2,37

каждой десятой женщины, а суммарный риск остеопорозных переломов для нее составляет 39,7%, среди женщин старше 80 лет каждая вторая страдает остеоартрозом и каждая вторая — системным остеопорозом [7]. У 22 (10,78%) пациентов был диагностирован вторичный остеопороз. У 65 (31,86%) пациенток до операции был выявлен постменопаузный остеопороз, из них 21 (10,29%) пациентка имела раннюю менопаузу хирургического или гормонального генеза.

При анализе взаимосвязи ИМТ, возраста, состояния костной ткани всех пациенток с постменопаузным остеопорозом и гонартрозом раздели на три группы: 1-я — с длительностью менопаузы до 15 лет, 2-я — 15–20 лет, 3-я — более 20 лет. Было выявлено, что во всех трех группах средний возраст менопаузы был ниже, чем в популяции. Вероятно, это связано с тем, что дефицит эстрогенов является общим фактором, предрасполагающим к развитию как остеоартроза, так и остеопороза. По данным В. В. Поворознюка [7], средний

возраст менопаузы в популяции наиболее низкий в Австралии, Пакистане — 47 лет, наибольший — в США — 51,3 года. В России средний возраст менопаузы 48–50 лет. С увеличением длительности постменопаузного периода уменьшалась прочность костной ткани. Интересно, что в группах одновременно с увеличением среднего значения постменопаузного периода 10,38; 17,19 и 23,9 года снижались *T*-критерий –1,68; –1,81; –2,6 и, соответственно, уменьшался ИМТ — 33,02; 32,66 и 30,38 (табл. 5).

В. В. Поворознюк и соавт. (2004) в своем исследовании подтвердил, что у больных с прогрессирующим стадией гонартроза ухудшаются и показатели структурно-функционального состояния костной ткани. Одной из причин увеличения скорости потери костной массы у больных с остеоартрозом может быть гиперпродукция медиаторов воспаления, регулирующих ремоделирование костной ткани [2, 3, 11].

Показатели состояния костной ткани у женщин в зависимости от ИМТ и длительности менопаузы до хирургического лечения

Показатель	Длительность менопаузы, лет			
	<15	≥15<20	≥20	
Число пациенток	8	26	31	
Возраст, лет	53,5	65,23	70,96	
ИМТ, усл. ед.	33,02	32,66	30,38	
Наступление менопаузы, лет	42,88	48,08	47,0	
Длительность менопаузы, лет	10,38	17,19	23,9	
Минеральная плотность костной ткани, T_{max} , усл. ед.	$L_{II}-L_{IV}$	-2,1	-2,9	-3,2
	проксимальный отдел бедра (<i>total</i>)	-1,68	-1,81	-2,6
Кальций общий в сыворотке, моль/л	2,34±0,1	2,34±0,12	2,36±0,08	
Кальций ионизированный в сыворотке, моль/л	1,1±0,07	1,08±0,03	1,23±0,03	
Фосфор неорганический в сыворотке, моль/л	1,08±0,17	1,11±0,18	1,2±0,24	
Креатинин мочи, моль/л	14,71±0,09	13,9±0,13	10,84±0,26	

По результатам клинического и УЗ-исследования, у 92 (45,1%) пациентов диагностирована варикозная болезнь нижних конечностей. При анализе встречаемости варикозной болезни в разных возрастных группах достоверно ($R^2=0,9165$) установлено, что с возрастом количество больных с варикозной болезнью увеличивалось (табл. 6). Частота варикозной болезни среди мужчин составила 18,75%, среди женщин — 53,21%. Частота встречаемости варикозной болезни среди женщин также увеличивалась с возрастом ($R^2=0,9665$), в группе больных старше 70 лет достигала 85,71%. Хроническая венозная недостаточность I степени встречалась у 20,5% больных, II степени — у 66,3%, III степени — у 13,04%.

Проведенный анализ сопутствующих заболеваний пациентов Южного федерального округа позволил рассчитать для каждого пациента индекс

коморбидности Charlson. Среднее значение составило 2,65 балла, мода и медиана $3\pm 1,27$, диапазон индекса Charlson составил от 0 до 7 баллов.

Распределение больных по возрасту и индексу коморбидности Charlson представлено на рис. 5. Индекс коморбидности 0 баллов был у 12 (5,88%) больных, средний возраст этих пациентов составил $37,4\pm 11,2$ года. Пациенты в возрасте до 50 лет имели наименьшее количество сопутствующих заболеваний. Индекс коморбидности 1 балл имели 24 (11,76%) пациента, у 17 (8,33%) пациентов 50–59 лет индекс коморбидности в 1 балл был обусловлен только возрастом. Индекс коморбидности 2 балла имели 35 (17,6%) больных, из них по возрасту 11 (5,39%) человек.

Наиболее тяжелая по сопутствующей патологии оказалась группа больных 60–69 лет. В этой возрастной группе 2 балла имели 11 (12,64%)

Распределение больных с варикозной болезнью по возрасту

Показатель	Возрастная группа, лет					Всего
	<40	≥40	≥50	>≥60	≥70	
Число всех больных	8	17	58	82	39	204
Число больных с варикозной болезнью	0	4	26	35	27	92
Доля больных в возрастной группе, %	0	23,53	44,83	42,68	69,23	45,10
Число женщин в возрастной группе	4	16	42	66	28	156
Число женщин в возрастной группе с варикозной болезнью	0	4	20	35	24	83
Доля женщин во всей возрастной группе с варикозной болезнью, %	0	25,00	47,62	53,03	85,71	53,21
Число мужчин в возрастной группе	4	1	16	16	11	48
Число мужчин в возрастной группе с варикозной болезнью	0	0	6	0	3	9
Доля мужчин во всей возрастной группе с варикозной болезнью, %	0	0	37,50	0	27,27	18,75

больных, 3 балла — 39 (44,83%), 4 балла — 28 (32,18%), 5 баллов — 4 (4,6%), 6 баллов — 2 (2,3%), 7 баллов — 3 (3,45%) пациента. Индекс коморбидности 3 балла был выявлен у 73 (35,78%) больных. В возрастной группе 70–79 лет индекс коморбидности 3 балла был у 23 (57,5%) больных, 4 балла — у 15 (37,5%), по 1 (2,5%) пациенту имели 5 и 6 баллов. Из всех 204 пациентов разных возрастных групп 4 балла имели 46 (22,55%) больных. В возрастной группе старше 80 лет 5 баллов коморбидности выявлено у 8 (3,92%), по трое (1,47%) больных набрали 6 и 7 баллов.

В группе больных 70–79 лет и старше 80 лет количество сопутствующих заболеваний было меньше в сравнении с возрастной группой 60–69 лет. Это, вероятнее всего, обусловлено, тем, что пациенты с высоким индексом коморбидности имеют низкую долю выживаемости, следовательно, только соматически сохранные пациенты доживали до старческого возраста и были допущены нами к эндопротезированию коленного сустава.

Непосредственно перед операцией проводили оценку степени тяжести по классификации объективного статуса больного Американского общества анестезиологов (ASA). Большая часть пациентов 54,78% имели 2 степень тяжести состояния по ASA, 38,22% больных имели 3 степень тяжести по ASA. Из 13 больных 11 с анестезиологическим риском ASA1 находились в юношеском, первом и втором зрелом возрасте. Пациенты с высоким риском ASA4 не оперировались, если после подготовки не удавалось снизить риск до ASA3. Распределение больных по возрасту и степени анестезиологического риска представлено в табл. 7.

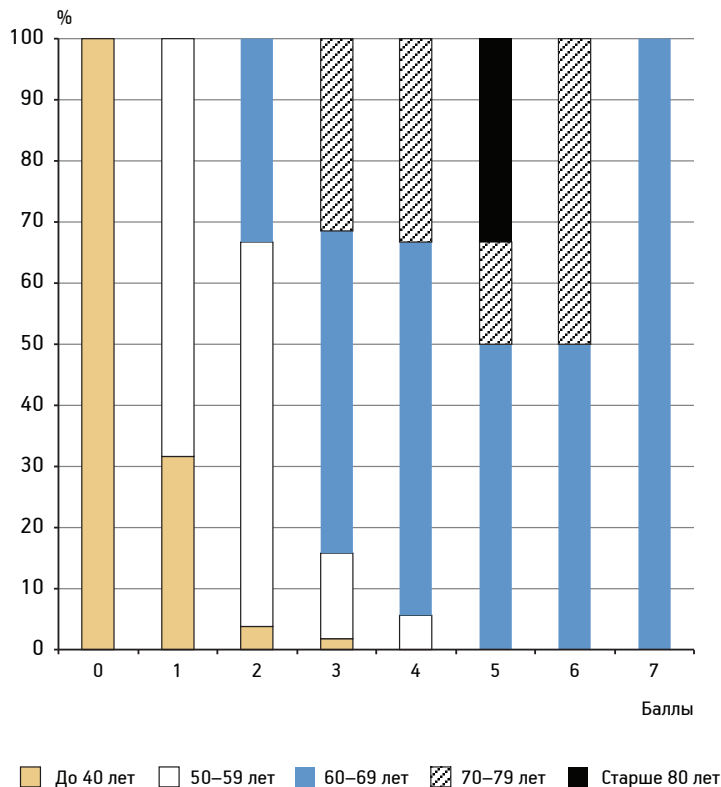


Рис. 5. Распределение больных по возрасту и индексу коморбидности Charlson

Доля больных старческого возраста увеличивается с утяжелением состояния от ASA1 к ASA3 с достоверностью $R^2=0,9643$. Также в группе высокого риска ASA3 доля больных увеличивается с возрастом с достоверностью $R^2=0,9821$.

Выбор метода анестезии у каждого пациента осуществляли с учетом комплексной оценки функциональных возможностей кардиореспираторной системы (ЭКГ, УЗИ сердца, ФВД, исследование коронарного резерва нагрузочными пробами при необходимости) совместно с кардиологом, исследования гомеостаза (свертывающей и противосвертывающей систем), ФГДС для выявления и

Таблица 7

Распределение больных по возрасту и степени анестезиологического риска

Возрастной период	ASA1		ASA2		ASA3		ASA4		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Юношеский	1	0	0	0	0	0	0	0	1	100
Первый зрелый	2	22,22	7	77,78	0	0	0	0	9	100
Второй зрелый	8	11,43	42	57,14	23	31,43	0	0	73	100
Пожилый	4	3,67	62	54,13	47	41,28	1	0,92	114	100
Старческий	1	14,29	2	28,57	4	57,14	0	0	7	100
<i>Всего</i>	16	7,84	113	55,39	74	36,27	1	0,49	204	100

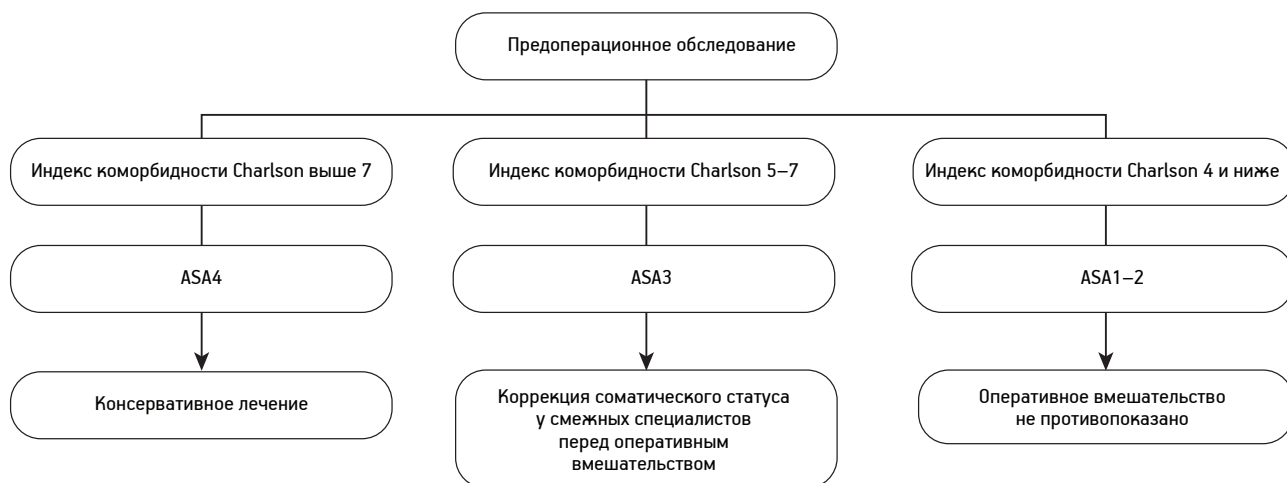


Рис. 6. Алгоритм выбора метода лечения у пациентов в зависимости от индекса Charlson и степени тяжести по ASA

профилактики гастродуоденальных осложнений, частых на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, контроля биохимического профиля.

Нами был разработан алгоритм выбора тактики лечения у пациентов в зависимости от индекса Charlson и степени тяжести по классификации объективного статуса больного ASA (рис. 6). Алгоритм предусматривает оценку степени тяжести больного по ASA и значение индекса коморбидности Charlson.

При сочетании 4 степени по ASA с высоким индексом коморбидности выше 7 пациенту предлагали продолжать консервативное лечение. При индексе коморбидности 5–7 и 3 степени тяжести по ASA больного госпитализировали в профильное отделение для подготовки к оперативному вмешательству. При индексе Charlson до 4 и 1 или ASA2 противопоказаний к оперативному вмешательству, как правило, не выявляли.

Выводы

Средний возраст больных, подвергшихся эндопротезированию коленного сустава, 61,55 года, у 95,1% больных при обследовании выявляется сопутствующая патология.

Первое место по распространенности в структуре сопутствующих заболеваний занимает кардиоваскулярная патология — 79,98%, дислипидемии выявлены у 89,09% больных, частота артериальной гипертензии и ИБС при гонартрозе увеличивается с возрастом.

Второе место в структуре сопутствующих заболеваний составляет патология ЖКТ — 67,64%,

на третьем месте — варикозная болезнь нижних конечностей — 45,1%, частота заболевания увеличивается с возрастом.

Повышенный ИМТ выявлен у 97,06% больных с гонартрозом, у 42,65% больных диагностировано снижение минеральной плотности костной ткани.

Проведенный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов Южного федерального округа позволил рассчитать для каждого пациента индекс коморбидности Charlson. Среднее значение составило 2,65 балла.

В зависимости от индекса Charlson и степени тяжести по классификации объективного статуса больного Американского общества анестезиологов (ASA) разработан алгоритм выбора тактики лечения пациентов с гонартрозом.

Литература

1. Алабут А. В., Сикилинда В. Д., Дударев И. В. и др. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных, перенесших эндопротезирование коленных суставов // В сб.: Особенности оказания квалифицированной помощи пациентам при лечении повреждений и заболеваний суставов в условиях травматологического пункта и стационара. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2012. С. 30–34.
2. Алексеева Л. И., Зайцева Е. М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 20 (220). С. 1133–1137.
3. Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 96–99.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2004.
5. Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартроз. Киев: Морион, 2003.
6. Насонов Е. Л. НПВП: новые аспекты применения в ревматологии // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 23. С. 1280–1284.

7. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В. Менопауза и костно-мышечная система. Киев: ВПЦ «Экспресс», 2004.

8. Яковенко Т. В., Шубик Ю. В., Костюк Г. П., Крятова Т. В. Качество жизни пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и влияние на него лечения нозогенных психических реакций // Вестн. аритмологии. 2008. № 51. С. 36–39.

9. Caporali R., Cimmino M. A., Sarzi-Puttini P. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Semin. Arthr. and Rheum. 2005. Vol. 35. № 1 (Suppl. 1). P. 31–37.

10. Kadam U. T., Jordan K., Craft P. R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls // Ann. rheumat. Dis. 2004. Vol. 63. P. 408–414.

11. Teitelbaum S. L. Bone resorption by osteoclasts // Science. 2000. Vol. 289. P. 147–148.

12. Teuscher A. U., Reinli K., Teuscher A. Glycaemia and insulinaemia in elderly European subjects (70–75 years) // Diabet. Med. 2001. Vol. 18. P. 150–153.

13. Winer N., Sowers J. R. Epidemiology of diabetes // J. clin. Pharmacol. 2004. Vol. 44. P. 397–405.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 360–367

A. V. Alabut

INFLUENCE OF COMORBIDITY ON CHOICE OF TACTICS AT REPLACEMENT OF KNEE-JOINT FOR THE PATIENTS OF SENIOR AGE GROUPS

Rostov State Medical University, 29 per. Nakhichevansky, Rostov-on-Don 344022, Russia; e-mail: alabut@mail.ru

Osteoarthritis is attributed to diseases associated with age, and with a high rate of comorbidity. The aim of the research was to analyse the concomitant diseases of 204 patients in Southern federal district, the calculation of the index of comorbidity, development of tactics of treatment of patients with knee replacement. On examination, the 95,1% of patients identified accompanying pathology. The average index of the Charlson comorbidity amounted to 2,65 points. The algorithm of choice of treatment tactics in patients depending on the Charlson's index and severity by classification of the objective status of the patient of American society of anesthesiologists (ASA) is developed. The adequate and well thought-out complex therapy of somatic diseases of the patient has improved the quality and life expectancy of patients after total knee replacement.

Key words: *osteoarthritis, Charlson comorbidity index, knee replacement*

К. Л. Козлов¹, С. С. Михайлов², А. Н. Шишкевич², И. Б. Олексюк², Е. В. Седова¹

ГИБРИДНЫЕ МЕТОДЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6;
e-mail: as015@rambler.ru

Гибридные технологии занимают все более прочные позиции в современной кардиохирургии. Разрабатываются новые стандарты и расширяются показания для использования данных методик. Преимущества гибридных вмешательств заключаются в значительном уменьшении травматизации пациента во время операции, снижении риска как интра-, так и послеоперационных осложнений, летального исхода, что наиболее актуально для пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: гибридные вмешательства, стентирование, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца, пациенты пожилого и старческого возраста

До недавнего времени отмечалось явное соперничество между рентгенэндоваскулярной и классической хирургией сердца. Сейчас мы наблюдаем появление и широкое распространение гибридных методов лечения, которые сочетают баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий с открытыми кардиохирургическими вмешательствами в любом порядке и временном интервале, что наиболее актуально у пациентов пожилого и старческого возраста.

Одной из серьезных проблем в кардиохирургии является лечение сочетанной патологии клапанного аппарата и артерий сердца. Сочетание клапанных пороков и ИБС встречается довольно часто, что связано с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста [21] и составляет около 10–30%. По данным отечественных авторов, поражение коронарных артерий у больных с приобретенными пороками сердца встречается у каждого четвертого больного старше 40 лет и у каждого второго больного старше 60 лет [2].

Выполнение коррекции только клапанной патологии сопровождается низкой выживаемостью пациентов в отдаленном послеоперационном периоде [31], а смертность от одномоментных сочетанных операций в два раза выше, чем при изолированной

коррекции клапанной патологии [23, 45]. Кроме того, наличие дополнительных факторов риска, таких как возраст старше 70 лет, многоклапанные пороки, повторная операция на сердце, тяжелая сопутствующая патология, значительно повышают смертность в подобных операциях.

Гибридный метод лечения значительно снижает риск оперативного лечения у пациентов данной категории [4, 11–13]. Это можно объяснить тем, что предварительная ангиопластика коронарных артерий позволяет выполнить коррекцию клапана в более благоприятных условиях, уменьшить время или избежать интраоперационной ишемии миокарда и искусственного кровообращения, а также сократить длительность самой операции, что наиболее актуально у пациентов пожилого и старческого возраста [6].

Основным препятствием к применению данного метода лечения всегда считалось назначение дезагрегантов перед стентированием, что влияет на повышенную кровоточивость во время открытой операции. Однако, как показывает опыт, прием антиагрегантов не является противопоказанием к открытым операциям на сердце и незначительно повышает риск кровотечений. Разработаны и используются разные схемы дезагрегантной терапии. Например, применение плавикса и аспирина непосредственно перед и после ангиопластики и отмена этих препаратов за 2–3 дня до операции в условиях искусственного кровообращения позволяет избежать как ранних осложнений после интервенционного вмешательства (острого и подострого тромбоза стентов), так и достичь адекватного гемостаза во время и после операции протезирования клапанов сердца.

Ж. О. Peels и соавт. выполнили гибридные вмешательства 14 пациентам с комбинированным поражением клапанного аппарата и коронарных артерий. Всем пациентам первым этапом выполняли

стентирование коронарных артерий с назначением стандартной двойной антиагрегантной терапии в виде клопидогреля 75 мг и аспирина 100 мг, после чего осуществляли протезирование пораженного клапана. В интра- и послеоперационном периоде не было отмечено существенного увеличения кровотечений и потребности в переливании крови [40]. G. Вупе с коллегами провели ретроспективный анализ группы больных из 28 человек, средний возраст которых составил 72 года. Всем пациентам выполняли стентирование с последующей операцией на клапане сердца с интервалом в среднем 5 дней. Оперативная летальность составила 3,8 %, что значительно ниже расчетов по калькулятору рисков Общества торакальных хирургов (STS). Медиана кровопотери составила 900 мл, 22 пациента (85 %) нуждались в переливании крови. Выживаемость через 1; 3 и 5 лет составила 78; 56 и 44 %, соответственно [13].

Гибридный подход не менее актуален и при ишемической митральной недостаточности, которая в большинстве случаев является результатом инфаркта [39], однако она также может быть связана с хронической ишемией миокарда и встречается более чем у 20 % больных с ИБС. Из-за высокой смертности при сочетании протезирования клапана с шунтированием многие хирурги выступают только за реваскуляризацию коронарного русла без протезирования [22], а другие считают, что необходимо сочетание данных методик в одной операции [19, 43]. Хотя большинство врачей сходятся во мнении, что слабовыраженная митральная недостаточность может быть вылечена только шунтированием [34], а тяжелая требует дополнительно протезирования клапана, до сих пор не существует четкого консенсуса относительно оптимального лечения этих пациентов с умеренно выраженным нарушением функции митрального клапана [20]. Существуют исследования, показывающие, что данной группе пациентов целесообразно первым этапом выполнить стентирование пораженных коронарных артерий, и при отсутствии в динамике положительного эффекта в виде снижения класса или исчезновения митральной регургитации рекомендовано протезирование либо пластика митрального клапана [24, 15, 35].

Большой проблемой являются пациенты пожилого и старческого возраста с изолированным поражением коронарного русла и с тяжелой сопутствующей патологией. С этой категорией пациентов кардиохирурги сталкиваются в повседневной деятельности все чаще, и, несмотря на непрерывное совершенствование методики коронарной ре-

васкуляризации, аортокоронарное шунтирование (АКШ) в этой группе по-прежнему связано с высокой смертностью [42]. Стремясь уменьшить послеоперационные осложнения, хирурги используют все менее инвазивные методы лечения коронарной недостаточности, такие, например, как операция АКШ на работающем сердце без использования искусственного кровообращения, которое является основной причиной неблагоприятных клинических исходов, особенно в группе высокого риска [5, 44], минимально инвазивное (MIDCAB) [7, 18] либо полностью эндоскопическое коронарное шунтирование (TECAB) [10, 14], а также операции с применением хирургической системы Da Vinci Si HD [28].

Не так давно было введено понятие гибридной реваскуляризации миокарда, которое представляет собой комбинацию малоинвазивного коронарного шунтирования и стентирования [42]. Эта стратегия использует преимущества как хирургической, так и интервенционной техник и заключается в максимальном стентировании коронарных артерий и наложении в последующем маммарно-коронарного анастомоза с передней межжелудочковой артерией при ее поражении. Данная тактика основана на том утверждении, что маммарно-коронарный анастомоз с передней межжелудочковой артерией является золотым стандартом коронарной реваскуляризации [8, 29]. С другой стороны, стентирование огибающей и правой коронарной артерий показало достойные результаты и вполне может считаться полноценной альтернативой АКШ, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [3]. Проведенные исследования показали значительное преимущество гибридной реваскуляризации по сравнению с АКШ или стентированием, в частности у пациентов старшей возрастной группы [25, 26, 37, 40]. Однако имеется ряд вопросов, требующих ответа. Например, до сих пор не ясно, что выполнять первым этапом — маммарный анастомоз или стентирование, и какой должен быть временной интервал между этими этапами, какой схемы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии придерживаться. Некоторые авторы сначала выполняли стентирование со стандартными дозировками антиагрегантов и далее в течение нескольких часов шунтирование [36], что не сопровождалось в послеоперационном периоде значимыми геморрагическими осложнениями. Другие, наоборот, в условиях гибридной или обычной операционной сначала выполняли маммарно-коронарное шунтирование, а затем сразу чрескожное коронарное вмешательство, при этом грудина оставалась от-

крытой, что позволяло исправить в дальнейшем маммарно-коронарный анастомоз в случае его дефекта [42, 49]. Некоторые авторы рекомендуют выполнять стентирование спустя несколько недель после шунтирования [25].

Довольно часто у одного и того же больного встречается сочетанное поражение коронарных артерий и артерий, питающих головной мозг, требующее хирургической коррекции. Эта проблема в настоящее время является весьма актуальной. Как показали исследования, посвященные изучению генерализованного атеросклероза, у двух из семи больных 45–54 лет, страдающих ИБС, также имеется недостаточность мозгового кровообращения. На 15 больных 55–64 лет приходится три пациента с сочетанным поражением, а на 23 больных 65–74 лет — девять пациентов с сочетанной патологией [1].

Относительно высокая частота сочетанного поражения коронарного русла и брахиоцефальных артерий позволяет объяснить высокий риск развития транзиторных ишемических атак и инсульта при АКШ, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. К примеру, сопутствующий стеноз сонной артерии более 75 % является независимым предиктором риска развития инсульта в течение операции на сердце [38].

До настоящего дня нет единого подхода в тактике при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий [46], однако выполнение одномоментных, а также этапных операций каротидной эндартерэктомии и АКШ сопровождается повышенным риском осложнений и летальных исходов, особенно у пациентов старшей возрастной категории [27]. Кроме того, ряд исследований показал, что частота осложнений у пациентов, которые подверглись каротидной ангиопластике и стентированию перед АКШ, значительно ниже, чем у пациентов, которым одновременно выполняли каротидную эндартерэктомию и коронарное шунтирование [50]. Стентирование сонных артерий в последнее время становится реальной альтернативой каротидной эндартерэктомии, особенно у пациентов с тяжелыми формами ИБС и у больных с высоким хирургическим риском [48].

К сожалению, еще не было проведено полноценных исследований, посвященных эффективности гибридного подхода при данной патологии. Однако рядом авторов представлены результаты операций стентирования внутренней сонной артерии с последующим выполнением АКШ, подтверждающие высокую эффективность данной методики, низкий риск различных осложнений, а

также кровотечений [17, 41, 47], что наиболее актуально для пожилых пациентов.

Отдельно надо отметить высокую эффективность применения гибридных методов при повторной и последовательной реваскуляризации миокарда. Данную группу вмешательств целесообразно было бы обозначить как отсроченные гибридные оперативные вмешательства. Как было отмечено в исследовании PREVENT IV (Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection IV), трехлетняя частота повторной реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших аутовенозное АКШ, составляет 15,6 % ($p=0,04$). Основными причинами возврата стенокардии III–IV ФК в течение 3–5 лет после первичной операции являлись:

- недостаточность шунтов в 25–30 %;
- прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях — до 20 % случаев;
- из-за комбинации этих причин — в 35–45 % случаев;
- неполная реваскуляризация миокарда во время первичной операции отмечается в 14,5 % случаев и является причиной возвратной стенокардии в 30–40 % случаев.

При анализе проходимости маммарных шунтов было отмечено, что через год после оперативного вмешательства сохраняется проходимость около 95 % маммарных шунтов, через 5 лет — около 88 %, а через 10 лет — до 83 %. В настоящее время у 58–62 % пациентов с возвратом стенокардии проводится консервативная терапия, поскольку при повторных открытых операциях на сердце наблюдается увеличение риска госпитальной летальности в три раза по сравнению с первичным коронарным шунтированием (операционная летальность при рещунтировании колеблется от 3 до 11 %, после третьей операции — до 12 %), а при повторной ангиопластике — 0,3–2,3 %. Также наличие выраженного спаячного процесса в средостении после первичного оперативного вмешательства значительно усложняет и повышает риск последующих оперативных вмешательств; кроме того, крайне высок риск рестернотомии при функционирующем маммарно-коронарном шунте, так как при поражении маммарного шунта летальность достигает 50 % [12]. В данной ситуации можно выполнить предварительное стентирование пораженных коронарных артерий, а затем реконструкцию клапана, либо завершить реваскуляризацию шунтированием. Такой подход позволяет избежать полного кардиолиза, сократить время операции и значительно снизить риск. Внедрение в клиническую практику гибридных отсроченных оперативных вмешательств с

более широким применением эндоваскулярных вмешательств позволит расширить пределы оказываемой медицинской помощи, уменьшить ФК стенокардии и улучшить качество жизни данной группы пациентов.

Среди пациентов, которым предлагают коронарное шунтирование, стеноз почечных артерий, по данным некоторых авторов, встречается в 29 % случаев у пациентов моложе 60 лет и в 60 % случаев — у пациентов старше 60 лет [32]. При тяжелом коронарном атеросклерозе шунтирование, как правило, проводят с использованием искусственного кровообращения, что повышает риск развития острой почечной недостаточности как во время операции, так и в послеоперационном периоде у пациентов со стенотическим поражением почечных артерий [16]. В подобных ситуациях целесообразно проведение стентирования почечных артерий первым этапом, что наиболее безопасно и эффективно для данной категории больных [33].

Не стоит также забывать о небольшой группе больных, страдающих генерализованным атеросклерозом с поражением подвздошного сегмента, которым планируется рестернотомия, и для экстренного подключения аппарата искусственного кровообращения необходим бедренный доступ. В данной ситуации также целесообразно первым этапом выполнение стентирования подвздошного сегмента.

Конечно, гибридный метод имеет значительные преимущества по сравнению с классическими подходами, такие как значительное снижение травматизации пациента, уменьшение времени операции, а как следствие — интраоперационного риска и летальности, уменьшение восстановительного периода, возможность оперировать пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также пациентов пожилого и старческого возраста [9, 30], но до сих пор остается много вопросов, требующих решения, а именно: определение наиболее безопасной и эффективной схемы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, этапности выполнения вмешательств, необходимость выработки четких показаний для гибридных методик.

Литература

1. Бокерия Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С., Алшибая М. М. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, 2006.
2. Бураковский В. И., Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия. М., 1996.
3. Козлов К. Л., Титков Ю. С., Шнейдер Ю. А. и др. Реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста. СПб.: Элби-СПб, 2004.
4. Семеновский М. Л., Соколов В. В., Гуреев А. В. Анализ 10-летнего опыта применения коронарной баллонной ангиопластики в этапном лечении больных с пороком сердца и стенозирующим поражением коронарных артерий // Грудная и серд.-сосуд. хир. 2004. № 6. С. 14–19.
5. Хубулава Г. Г., Шилов В. В., Иващенко А. И. и др. Коронарное шунтирование на «работающем» сердце с использованием нового отечественного вакуумного стабилизатора миокарда «Космея» фирмы «Взлет» // В сб.: Доклады Всерос. науч.-практич. конф., посвященной 110-летию со дня рождения акад. П. А. Куприянова. СПб., 2003. С. 206–207.
6. Alcalai R., Viola N., Mosseri M. et al. The value of percutaneous coronary intervention in aortic valve stenosis with coronary artery disease // Amer. J. Med. 2007. Vol. 120. P. 7–13.
7. Atluri P., Kozin E., Hiesinger W., Woo Y. Off-pump, minimally invasive and robotic coronary revascularization yield improved outcomes over traditional on-pump CABG // Int. J. Med. Robot. 2009. Vol. 5. P. 1–12.
8. Ben-Gal Y., Mohr R., Braunstein R. et al. Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with minimally invasive direct coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 82. P. 2067–2071.
9. Bonatti J., Schachner T., Bonaros N. et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization using totally endoscopic left internal mammary artery bypass grafting and placement of rapamycin eluting stents in the same interventional session. The Combination Pilot Study // Cardiology. 2008. Vol. 110. № 2. P. 92–95.
10. Bonatti J., Schachner T., Bonaros N. et al. Robotic totally endoscopic double-vessel bypass grafting: a further step toward closed-chest surgical treatment of multivessel coronary artery disease // Heart. Surg. Forum. 2007. Vol. 10. P. 239–242.
11. Brinster D., Byrne M., Rogers C. et al. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease («hybrid approach») // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 98. P. 1501–1503.
12. Byrne G., Leacche M., Vaughan D., Zhao D. Hybrid cardiovascular procedures // J. Amer. Coll. Cardiol. Intv. 2008. Vol. 1. № 5. P. 459–468.
13. Byrne G., Leacche M., Unic D. et al. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery («hybrid approach») for patients with complex coronary and valve disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 14–18.
14. Canniere D., Wimmer-Greinecker G., Cichon R. et al. Feasibility, safety, and efficacy of totally endoscopic coronary artery bypass grafting: Multicenter European experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. Vol. 134. P. 710–716.
15. Chan A. W. Treatment of severe functional mitral regurgitation: is cardiac surgery always indicated? // J. Invasive Cardiol. 2007. Vol. 19. P. 286–289.
16. Chawla L. S., Zhao Y., Lough F. C. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function // J. Amer. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 17. P. 117–123.
17. Chiariello L., Tomai F., Zeitani J., Versaci F. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 21. P. 342–346.
18. Cohn W. E. Advances in surgical treatment of acute and chronic coronary artery disease // Tex. Heart. Inst. J. 2010. Vol. 37. P. 328–330.
19. Davoodi S., Sheikhsatan M., Karimi A. et al. Outcomes and long-term quality of life of patients with severe left ventricular dysfunction who underwent coronary artery bypass surgery // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. Vol. 60. P. 202–212.
20. Deja M. A., Grayburn P. A., Sun B. et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial // Circulation. 2012. Vol. 125. P. 2639–2648.
21. Dell'Amore A., Aquino T. M., Pagliaro M. et al. Aortic valve replacement with and without combined coronary bypass grafts in very elderly patients: early and long-term results // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 41. P. 491–498.

22. Duarte I. G., Shen Y., MacDonald M. J. et al. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 68. P. 426–430.
23. Hannan E. L., Wu C., Bennett E. V. et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 921–929.
24. Ho P. C., Nguyen M. E. Multivessel coronary drug-eluting stenting alone in patients with significant ischemic mitral regurgitation: a 4-year follow up // *J. Invasive Cardiol.* 2008. Vol. 20. P. 41–43.
25. Holzhey D. M., Jacobs S., Mochalski M. et al. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularization // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 1856–1860.
26. Hu S. S., Xiong H., Zheng Z. et al. Midterm outcomes of simultaneous hybrid coronary artery revascularization for left main coronary artery disease // *Heart Surg. Forum.* 2012. Vol. 15. P. 18–22.
27. Huh J., Wall Jr. M., Soltero E. R. Treatment of combined coronary and carotid artery disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2003. Vol. 18. P. 447–53.
28. Iribarne A., Easterwood R., Chan E. Y. et al. The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: current and future perspectives // *Future Cardiol.* 2011. Vol. 7. P. 333–346.
29. Kapoor J. R., Gienger A. L., Ardehali R. et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 1. P. 483–491.
30. Kon Z., Brown E., Tran R. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 135. № 2. P. 367–375.
31. Kurlansky P. A., Williams D. B., Traad E. A. The influence of coronary artery disease on quality of life after mechanical valve replacement // *J. Heart Valve Dis.* 2004. Vol. 13. P. 260–271.
32. Liang F., Hu D. Y., Wu M. Y. et al. The incidence of renal artery stenosis in the patients referred for coronary artery bypass grafting // *Indian J. Nephrol.* 2012. Vol. 22. P. 13–17.
33. Liao C. J., Yang B. Z., Wang Z. G. et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty with stent is effective for blood pressure control and renal function improvement in atherosclerotic renal artery stenosis patients // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012. Vol. 125. P. 1363–1368.
34. Lindeboom J. E., Jaarsma W., Kelder J. C. et al. Mitral valve repair is not always needed in patients with functional mitral regurgitation undergoing coronary artery bypass grafting and/or aortic valve replacement // *Neth. Heart. J.* 2005. Vol. 13. P. 175–180.
35. Magnoni M., Coli S., La Canna G. et al. Reduction of mitral valve regurgitation caused by acute papillary muscle ischemia // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 4. P. 51–54.
36. Melih H., Murat B., Mehmet Y. Hybrid coronary revascularization in high-risk patients // *Tex. Heart Inst. J.* 2006. Vol. 33. P. 458–462.
37. Murphy G. J., Bryan A. J., Angelini G. D. Hybrid coronary revascularization in the era of drug-eluting stents // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 78. P. 1861–1867.
38. Ozatik M. A., Gol M. K., Fansa I. et al. Risk factors for stroke following coronary artery bypass operations // *J. Card. Surg.* 2005. Vol. 20. P. 52–57.
39. Pant S., Neupane P., Pant O. B. et al. Mild functional ischemic mitral regurgitation following acute coronary syndrome: a retrospective study // *Heart Views.* 2011. Vol. 12. P. 93–98.
40. Peels J. O., Jessurun G. A., Boonstra P. W. Hybrid approach for complex coronary artery and valve disease: a clinical follow-up study // *Neth. Heart J.* 2007. Vol. 15. P. 327–328.
41. Ranaweera P. S., Bigelow B. C., Leary M. C. et al. Endovascular carotid artery stenting and early coronary artery bypass grafting for asymptomatic carotid artery stenosis: long-term outcomes and neurologic events // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009. Vol. 73. P. 139–142.
42. Riess F. C., Bader R., Kremer P. et al. Coronary hybrid revascularization from January 1997 to January 2001: a clinical follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. P. 1849–1855.
43. Sorel G., Lawrence S., Robert J. et al. Coronary revascularization alone or with mitral valve repair // *Tex. Heart. Inst. J.* 2009. Vol. 36. P. 416–424.
44. Stamou S. C., Jablonski K. A., Hill P. C. et al. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 79. P. 552–557.
45. Van Gameren M., Kappetein A. P., Steyerberg E. W. et al. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 85. P. 921–930.
46. Venkatachalam S., Gray B. H., Mukherjee D., Shishehbor M. H. Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease // *Heart.* 2011. Vol. 97. P. 175–180.
47. Versaci F., Reimers B., Del Giudice C. et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009. Vol. 2. P. 393–401.
48. Yadav J. S., Wholey M. H., Kuntz R. E. et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 1493–501.
49. Zachary N., Kon B. A., Emile N., Brown B. S. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with conventional off-pump coronary artery bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 135. P. 367–375.
50. Ziada K. M., Yadav J. S., Mukherjee D. et al. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure) // *Amer. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. P. 519–523.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 368–372

K. L. Kozlov¹, S. S. Mikhailov², A. N. Shishkevich², I. B. Olexuk², E. V. Sedova¹

HYBRID METHODS IN THE TREATMENT OF HEART DISEASE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ² Military Medical Academy, 20 ul. Botkinskaya, St. Petersburg 194175; e-mail: as015@rambler.ru

Hybrid technologies are becoming increasingly strong position in modern cardiac surgery. New standards and expanding the indications for use of these techniques are delivered. The advantages of hybrid interventions are to a substantial reduction in trauma patients during surgery, reducing the risk of both intra- and postoperative complications, death, the most important for the elderly and senile age.

Key words: hybrid intervention, stenting, bypass surgery, heart valve replacement, elderly and senile patients

Н. А. Забияков¹, К. И. Процаев^{1,2}, П. Г. Довгий¹, А. Н. Полторацкий³, Г. А. Рыжак⁴

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И МЕХАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

e-mail: prashchayeu@mail.ru; ²Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,

125319 Москва, ул. 1-я Аэропортовская, 6; ³ НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 197089 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Современные методы электронной микроскопии позволяют лучше изучить механизмы клеточного ответа при ХОБЛ и бронхиальной астме, а также диагностировать тяжесть течения заболеваний органов дыхания, что особенно важно в старческом возрасте.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, модуль упругости, сканирующая силовая микроскопия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) характеризуются глобальной распространенностью и существенным ростом числа заболеваний. Согласно ряду работ [6, 9], к 2020 г. в промышленно развитых странах смертность от ХОБЛ превысит смертность от онкологических заболеваний и будет занимать пятое место среди всех болезней [17]. Сложность диагностики, терапии и реабилитации, существенные затраты на лечение, высокая инвалидизация и смертность, особенно в старческом возрасте, выносят изучение этих заболеваний в ранг приоритетных направлений медицины и физиологии [8, 11].

В современной научной литературе много работ посвящено изучению ХОБЛ и БА, однако многие механизмы клеточного ответа в патогенезе неясны, в том числе и таких клеток воспаления, как нейтрофилы [18]. Изучены вопросы неблагоприятного влияния гипоксии, вызывающей мощный эффект дефицита кислорода в тканях [1], на внутренние органы при ХОБЛ [2] и БА [5], тем не менее, остается не до конца изученным влияние гипоксии на эритроциты и нейтрофилы крови при обострении [12, 16]. Учитывая высокую распространенность вышеназванных заболеваний среди населения, актуальным является нахождение но-

вых диагностических критериев, которые позволят эффективнее определять степень гипоксического воздействия на организм, оказывать своевременное лечение и прогнозировать развитие болезни. Современная атомно-силовая микроскопия представляет собой информативный метод исследования физиологического статуса как здоровых клеток крови, так и при определенном виде патологии, что позволяет выявить особенности структурных изменений эритроцитов и нейтрофилов (изменения геометрических параметров и модуля упругости (МУ) поверхности клеток при обострении ХОБЛ и БА), а также установить прогностические критерии развития заболеваний с учетом влияния гипоксического фактора.

Стоит отметить, что изменения некоторых клеточных параметров чувствительны к воздействию патологии разного генеза. Так, при определенных новообразованиях (лейкоз) МУ лейкоцитов и эритроцитов достоверно уменьшается [7], при сепсисе эритроциты приобретают более сферическую форму [11, 15], а изменения клеточных параметров при острой гипоксии—гиперкапнии имеют свои особенности. В ранее проведенных исследованиях на здоровых (при отсутствии инфекционного и/или воспалительного процесса в организме) животных, подвергшихся острой гипоксии [3], отмечали изменения параметров эритроцитов и нейтрофилов, что, предположительно, позволяет называть аналогичные изменения клеточных параметров крови у людей проявлением влияния гипоксии как основного фактора на организм больного при определенной нозологической форме, например при пневмонии. Дополнительная информация о «биологической

модели гипоксии» и ее возможной интерпретации изложена в предыдущих материалах [3].

Целью настоящего исследования было определение особенности морфологии и механических изменений эритроцитов и нейтрофилов у больных разных возрастных групп (среднего, пожилого и старческого возраста) при обострении ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе НИЛ «Физиология адаптационных процессов» НИУ «Белгородский государственный университет» и пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 1 Белгорода в период с сентября 2012 по март 2013 г. Объектом исследования были эритроциты и нейтрофилы больных с ХОБЛ и БА среднего возраста (45–52 года, средний возраст — 48 лет); пожилого — 62–72 года (средний возраст — 67 лет) и старческого — 80–84 года (средний возраст — 82 года). Контрольными были клетки крови здоровых людей таких же возрастных групп. Под здоровыми следует понимать людей без заболеваний органов дыхательной системы и серьезной соматической патологии.

Забор крови в количестве 3 мл производили из локтевой вены у 40 человек (по 4–5 человек в каждой группе). При этом было получено информированное согласие людей на участие в исследовании [10]. У 7 человек 45, 51, 51, 68, 70, 81, 84 лет с ХОБЛ выявили (классификация согласно «GOLD» [14]): ХОБЛ IV стадии в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз, хроническое декомпенсированное легочное сердце; у 2 человек 62, 71 года — ХОБЛ IV стадии в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз, хроническое субкомпенсированное легочное сердце; у 2 человек 80, 84 лет — ХОБЛ III стадии в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз. У 6 человек 45, 45, 47, 52, 62, 82 лет с БА выявили (классификация согласно «GINA» [13]): БА смешанной формы средней степени тяжести в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз; у 4 человек 64, 69, 80, 80 лет — БА тяжелой смешанной формы в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз; у 2 человек 70, 82 лет — БА смешанной формы средней степени тяжести в фазе обострения, эмфизему легких, пневмосклероз с ХОБЛ II стадии. Согласно общему анализу крови, количество эритроцитов и нейтрофилов соответствовало физио-

логической норме, значимых отклонений выявлено не было.

В качестве антикоагулянта использовали гепарин в количестве 10 Ед/мл. Разделяли форменные элементы крови на лейкоциты и эритроциты путем центрифугирования 10 мин при 1500 об/мин. Собирали слой лейкоцитов, в котором примесь эритроцитов разрушали 1 мл 0,83 % раствором хлорида аммония. Лейкоциты и эритроциты дважды отмывали изотоническим буферным раствором Дульбекко, $pH=7,4$.

При подсчете клеток использовали оптический микроскоп «Axiostar Plus» (Carl Zeiss, Германия); pH крови измеряли лабораторным pH -метром «pH 827 lab» (Metrohm, Швейцария). Изучали морфофункциональные свойства клеток крови на атомно-силовом микроскопе «NTEGRA Vita» (NT-MDT, Зеленоград, Россия) в полуконтактном режиме сканирования с использованием кантилеверов марки NSG, CSG (Nanoworld, USA), жесткость которых составляла 0,1–0,5 Нм. Предварительно подготавливали образцы клеток крови из каждой пробы. Препараты для сканирования готовили на чистых обезжиренных стеклянных подложках, которые помещали во влажную камеру для сохранения нативных свойств клеток. В каждой серии эксперимента в полуконтактном режиме сканировали по 20 нейтрофилов и 40 эритроцитов согласно разработанному «Способу исследования нативных клеток крови».

Морфологию (площадь поверхности, объем) форменных элементов оценивали на основе полученных сканов с использованием приложений «Nova», «Gwyddion». Упруго-эластические свойства (МУ) измеряли в режиме силовой спектроскопии, в основе которого лежит оценка степени деформации поверхности образца при взаимодействии его с зондом [4]. Регистрацию МУ производили с использованием модифицированного кантилевера на основе полимерных микросфер, прикрепленных к типлессу серии CSG 11 согласно «Способу определения упругости клеток крови».

Результаты экспериментальных исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета анализа Microsoft Excel 14, Statistica 6.0. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При оценке влияния гипоксии на клетки крови нельзя не учитывать такие особенности, как СОЭ и рН — ацидоз крови как следствие тканевой гипоксии (табл. 1).

СОЭ у людей во всех группа была в пределах их возрастной нормы, рН в группе старческого возраста с ХОБЛ и БА был снижен относительно контрольных данных и составлял в среднем $7,37 \pm 0,02$ ($M \pm m$).

МУ эритроцитов и нейтрофилов представлен на рис. 1. Согласно его данным, МУ эритроцитов людей старческого возраста с ХОБЛ и БА достоверно ($p < 0,05$) больше МУ эритроцитов контрольной группы на 4,8 и 5,5 % соответственно.

Данные МУ эритроцитов в группах среднего и пожилого возраста от контрольных данных отличаются не значимо. МУ нейтрофилов достоверно ($p < 0,05$) ниже в группе людей с ХОБЛ и БА старческого возраста на 33,3 и 32,3 %, соответственно.

СОЭ, рН крови, МУ, вполне вероятно, могут свидетельствовать об отсутствии инфекционного влияния на организм больных и гипоксическом воздействии при обострении ХОБЛ и БА.

Изменения морфологических параметров (площадь и объем) эритроцитов и нейтрофилов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у людей среднего и пожилого возраста с ХОБЛ в фазе обострения не было

Таблица 1

Скорость оседания эритроцитов и рН крови у людей с ХОБЛ, БА и здоровых лиц

Заблевание	Возраст, лет		
	средний (45–52)	пожилой (62–72)	старческий (80–84)
СОЭ, мм/ч ($M \pm m$)			
ХОБЛ	14,5±1,4	16,0±2,0	23,1±1,5**
БА	12,0±2,0	14,0±2,0	28,0±3,0**
Контрольные клетки	11±2,0	15,3±2,6	19,5±1,6**
рН, $M \pm m$			
ХОБЛ	7,40±0,01	7,44±0,02	7,37±0,02*
БА	7,40±0,01	7,40±0,01	7,37±0,02*
Контрольные клетки	7,44±0,01	7,42±0,01	7,44±0,02

*Достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

**Достоверность различий по сравнению с группой среднего возраста при $p < 0,05$

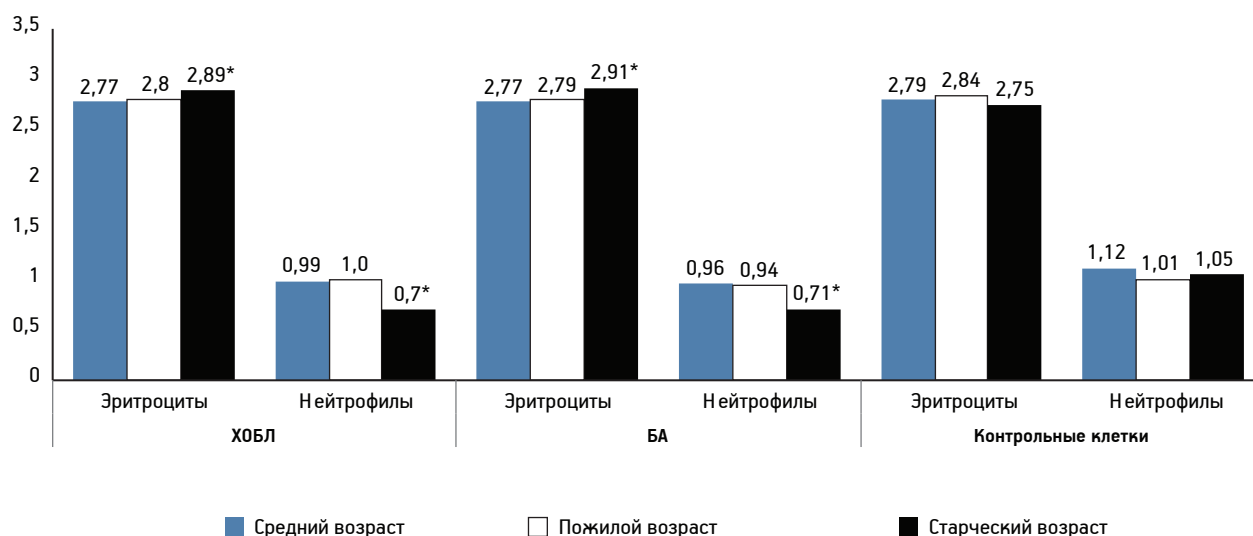


Рис. 1. Модуль упругости эритроцитов и нейтрофилов у людей разных возрастных групп с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), μPa .

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$

Площадь (S) и объем (V) эритроцитов и нейтрофилов крови у людей с ХОБЛ, БА и здоровых лиц

Заболевание	Возраст, лет		
	средний (45–52)	пожилой (62–72)	старческий (80–84)
ХОБЛ	$S_{\text{эп}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	123,2±14,3	126,8±12,7	148,5±8,5* **
	$V_{\text{эп}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	91,4±6,6	95,3±9	108,4±6,2* **
	$S_{\text{н}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	252,6±18,3	234,4±21	217,4±11,1**
	$V_{\text{н}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	109,9±13,1	111,6±9,3	102,7±10,3
БА	$S_{\text{эп}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	126,5±9,3	127,3±11,7	152,7±12,2* **
	$V_{\text{эп}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	99,±9,3	95,2±8,9	107,5±7,7*
	$S_{\text{н}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	231,1±14,9	222,4±21,6	201,3±14,7**
	$V_{\text{н}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	107,4±9,9	95,2±12,2	91,7±6,4**
Контрольные клетки	$S_{\text{эп}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	120,5±11,7	121,8±11,3	131,5±8,1
	$V_{\text{эп}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	88,8±9,9	93,6±10,1	92,2±7,6
	$S_{\text{н}}, \mu\text{m}^2 (M \pm m)$		
	246,6±16,1	218,8±22,6	209,4±17,5**
	$V_{\text{н}}, \mu\text{m}^3 (M \pm m)$		
	116,5±12	107,3±13,2	99,7±7,1

*Достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

**Достоверность различий по сравнению с группой среднего возраста при $p < 0,05$

выявлено достоверных различий значений площади поверхности и объема эритроцитов. Однако у больных старческого возраста площадь поверхности эритроцитов была больше на 11,4 % ($p < 0,05$), а объем — на 14,9 % ($p < 0,05$), чем у эритроцитов крови здоровых людей. Также эти два параметра отличались в возрастных группах с ХОБЛ: в возрасте 80–84 лет размеры эритроцитов превышали таковые у людей среднего возраста — площадь поверхности эритроцитов на 17 % ($p < 0,05$), значения объема имели восходящую тенденцию с увеличением возраста, но различались не значимо. Как видно, во всех возрастных группах у здоровых людей и с ХОБЛ с увеличением возраста площадь поверхности и объем нейтрофилов уменьшились: объем на 13,9 % ($p < 0,05$), значения площади поверхности различались не значимо.

Схожую тенденцию отмечали у людей с БА в фазе обострения. В группе старческого возраста площадь поверхности эритроцитов была больше на 17,1 % ($p < 0,05$), площадь поверхности и объем нейтрофилов меньше, соответственно, на 12,9 и 14,6 % при $p < 0,05$, чем в группе среднего возраста. В группе людей 80–84 лет с БА площадь и объем эритроцитов были достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению с контрольной группой, соответственно, на 13,8 и 14,2 %. Размеры нейтрофилов достоверно не отличались от размеров нейтрофилов людей контрольной группы.

У людей 45–52 и 62–72 лет с ХОБЛ и БА размеры эритроцитов и нейтрофилов практически не отличались от группы здоровых людей такого же возраста и, напротив, в группе людей 80–84 лет эритроциты были большего размера. С возрастом у здоровых людей одни клеточные параметры

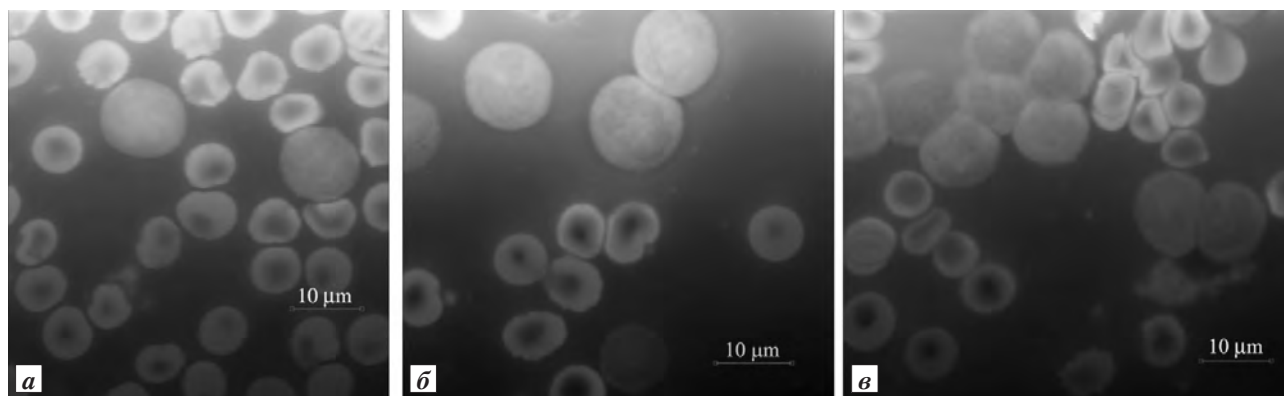


Рис. 2. 2D-сканы клеток крови у людей разных возрастных групп (размер каждого скана $55 \times 55 \mu\text{m}$).

а — средний; б — пожилой; в — старческий возраст

имеют восходящую тенденцию (площадь эритроцитов), другие — нисходящую (площадь и объем нейтрофилов), что, возможно, связано с возрастными особенностями клеток крови; при этом на сканах характерных отличных особенностей в архитектонике клеточных поверхностей между возрастными группами выявлено не было (рис. 2).

Возможно, в силу возрастных особенностей у людей среднего и пожилого возраста с ХОБЛ и БА проявляются признаки резистентности к гипоксии в силу ее длительного влияния на организм, однако описанное изменение клеточных параметров в старческом возрасте указывает на характер срочной адаптивной реакции [3]. Вероятно, для людей 80 лет и старше резистентность организма к гипоксическому стрессу минимальна, а риск прогрессирования заболевания велик.

Выводы

С помощью современных методов атомно-силовой микроскопии было показано, что на организм больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой в фазе обострения оказывается гипоксическое воздействие. Наиболее выраженные изменения клеточных параметров отмечены у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой в старческом возрасте.

Размеры клеток крови у людей с ХОБЛ и бронхиальной астмой в старческом возрасте отличались от таковых в группе здоровых. Площадь эритроцитов была достоверно больше относительно контрольной группы; площадь нейтрофилов — меньше. Различия в морфометрии клеток в возрастных группах, вероятно, связаны с физиологическими особенностями организма в процессе старения: чем старше организм, тем больше размеры эритроцитов и меньше размеры нейтрофилов.

Значения модуля упругости клеток у людей 80–84 лет с ХОБЛ и бронхиальной астмой, аналогично морфологическим параметрам, достоверно отличались от контрольной группы: модуль упругости эритроцитов увеличился, нейтрофилов — уменьшился.

Вышеописанные особенности указывают, что у людей среднего и пожилого возраста ХОБЛ или бронхиальная астма в фазе обострения протекает как типичное хроническое заболевание, при котором не подвержены изменению структурные и механические параметры эритроцитов и нейтрофилов. И, напротив, у людей старческого возраста изменения клеточных параметров схожи с изменениями при развитии острой адаптивной реакции.

Литература

1. Березюк Л. В. Клинико-биохимические критерии воспаления и гипоксии при хронической обструктивной болезни легких: Дис. канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
2. Галактионова Л. П. Особенности оксидантно-антиоксидантного статуса больных бронхиальной астмой при медикаментозной и немедикаментозной коррекции: Дис. докт. биол. наук. Барнаул, 2004.
3. Забиняков Н. А. Оценка микрорельефа и механических свойств эритроцитов и нейтрофилов в условиях острой гипоксии методом АСМ // В сб.: Материалы XXIV Рос. конф. по электронной микроскопии (РКЭМ-2012). Черногловка, 2012.
4. Лебедев Д. В., Чукланов А. П., Бухараев А. А. Измерение модуля Юнга биологических объектов в жидкой среде с помощью специального зонда атомно-силового микроскопа // Письма в ЖТФ. 2009. Т. 35. Вып. 8. С. 54–61.
5. Маркин А. В. Респираторная поддержка при острой дыхательной недостаточности у больных тяжелой пневмонией и обострением хронической обструктивной болезни легких: Дис. канд. биол. наук. Барнаул, 2004.
6. Попова И. Е. Изучение структурных свойств эритроцитов крови новорожденных при оксидативном стрессе, вызванном гипоксией: Дис. канд. биол. наук. Воронеж, 2007.
7. Скоркина М. Ю., Федорова М. З., Сладкова Е. А., Забиняков Н. А. Упругие свойства клеток крови больных лейкозом // В сб.: Материалы III Евразийского конгресса по меди-

цинской физике и инженерии «Медицинская физика–2010». М., 2010. Т. 1. С. 349–352.

8. Харитonenko Е. Ю. Клиническое течение хронической обструктивной болезни легких у лиц старческого возраста — ветеранов Великой Отечественной войны. Оценка функционального статуса и качества жизни: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.

9. Шмелев Е. И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Consilium medicum*. 2002. № 4. С. 492–496.

10. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практич. рекомендации / Под ред. Ю. Б. Белоусова. М.: Рос. общ-во клин. исследователей, 2005.

11. Baskurt O. K, Gelmont D., Meiselman H. J. Red blood cell deformability in sepsis // *Amer. J. Resp. Critical Care Med*. 1998. Vol. 57. № 2. P. 421–427.

12. Boulay M. E., Boulet L. P. Lower airway inflammatory responses to repeated very low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma // *Clinical & Experimental Allergy*. 2002. Vol. 32. P. 1441–1447.

13. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Global strategy for asthma management and prevention. Revised Feb 23, 2012. Vancouver, Canada.

14. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised Feb 21, 2011. Hvidovre, Denmark, Manchester, UK.

15. Piagnerelli M., Boudjeltia K. Z., Rapotec A. et al. Neuraminidase alters red blood cells in sepsis // *Critical Care Med*. 2009. Vol. 37. № 4. P. 1244–1250.

16. Pic K. R., Brechtefeld D., Walzog B. Intraluminal crawling versus interstitial neutrophil migration during inflammation // *Molec. Immunol*. 2013 online pub.

17. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev. Prat*. 2004. Vol. 54. № 13. P. 1408–1413.

18. Wagner J. G., Roth R. A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature // *Pharmacol. Rev*. 2000. Vol. 52. № 3. P. 349–374.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 373–378

N. A. Zabinyakov¹, K. I. Prashchayeu^{1,2}, P. G. Dovgy¹, A. N. Poltorackij³, G. A. Ryzhak⁴

MORPHOLOGICAL AND MECHANICAL PECULIARITIES OF ERYTHROCYTES AND NEUTROPHILS FROM PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA

¹ Belgorod State National Research University, 85 ul. Pobedy, Belgorod 308015, Russia; e-mail: prashchayeu@mail.ru; ² Non-commercial organization Scientific Research Center «Gerontology», 6 ul. 1-ya Aeroportovskaya, Moscow 125319, Russia; ³ Institute of Pulmonology of St. Petersburg I. P. Pavlov State Medical University, 12 ul. Rentgena, St. Petersburg 197089, Russia; ⁴ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110

Modern scanning probe microscopy methods make possible to study the peculiarities of the cell response in chronic obstructive pulmonary disease and asthma, as well as to diagnose the severity of the diseases which is important in senile age, particularly.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cell surface stiffness, scanning probe microscopy*

В. Г. Белов, Ю. А. Парфёнов, М. Ю. Нестеренко, К. И. Володина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТА/АНТИГИПОКСАНТА В ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Городская поликлиника № 91, 198329 Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; e-mail: my-internet@yandex.ru

Статья посвящена актуальной в современной медицине проблеме изучения астенических расстройств в пожилом возрасте и их коррекции. Показано, что астения у пожилых проявляется как болезненное состояние, сопровождающееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Изучена клиническая эффективность психофармакотерапевтического комплекса, включающего препарат «Цитофлавин», в терапии астенического синдрома у 43 пациентов 68–86 лет с установленным диагнозом астении. По результатам клинико-психопатологического анализа выяснился достоверный вклад терапии Цитофлавином в сочетании с Флувоксамином в коррекцию астенической симптоматики у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: астения, возраст, антигипоксанта, антиоксидант, Цитофлавин, эффективность лечения

Астенические состояния в пожилом возрасте являются предметом междисциплинарных исследований, поскольку относятся к наиболее частым нарушениям как в клинике внутренних и нервных болезней, так и в психиатрической клинике [1, 2].

Проблема диссеминации астенических расстройств в пожилом возрасте носит ярко выраженный социальный аспект, так как в экономически развитых странах к врачам общей практики по поводу астении обращаются 38–60 % всех пациентов пожилого возраста. Одновременно М. М. Батюшин [4] при сплошном клинико-эпидемиологическом обследовании пациентов пожилого возраста соматических стационаров указывает на распространенность синдрома утомляемости (F 48.0 по МКБ-10) у 68,2 % этих лиц.

Исследуя распространенность названного синдрома, М. М. Батюшин [4] называет его (наряду с мозжечковыми нарушениями и дисфункцией тазовых органов) патологией, причиняющей 1–3 % населения земного шара наибольшие проблемы

со здоровьем, а для половины пожилых пациентов с нарушениями физической или психической активности названный синдром становится превалирующим [1–3], приобретая затяжной хронический характер [1–3, 11]. Изучая эпидемиологию астенических проявлений, Н. П. Бехтерева [5, 6] указывает, что функциональная (реактивная) астения составляет до 48 % в общей выборке астенических расстройств у пожилых пациентов, а С. П. Семёнов [12] выделяет факт наличия у пациентов пожилого возраста синдрома утомляемости на уровне 198,71 случая первичной заболеваемости (на 10 000 населения в возрасте от 60 лет включительно).

Широкая распространенность астенических нарушений в пожилом возрасте требует при их изучении, диагностике и лечении комплексного системного подхода с привлечением особого внимания гериатров. Наличие астении как следствия перенесенной инфекции, интоксикации, органических заболеваний головного мозга как спутника многих соматических заболеваний в клиническом статусе пожилого пациента, дополняется астеническими нарушениями вследствие переутомления, переживания психических травм, эмоциональных расстройств, возникающих после экономических, социально-политических, идеологических изменений как на микроуровне социальных отношений (семейно-бытовых, производственных), так и в более широком масштабе изменений в стране и обществе.

Вместе с тем, проведенный нами анализ открытых официальных и литературных источников по обсуждаемой проблеме позволил констатировать отсутствие единых концептуальных воззрений на методику терапии астенического синдрома для пожилых пациентов, страдающих синдромом утомляемости или функциональной (реактивной) астенией.

Известно, что при длительной и интенсивной физической или психической нагрузке у пожилых людей астения наступает быстрее, часто разви-

ваются нарушения сна и регуляции психофизиологических функций, именно поэтому астения не должна рассматриваться как нормальное явление, присущее данной возрастной группе пациентов. Все это сопровождается ухудшением социально-психологического функционирования и качества жизни у пожилых лиц.

С изменением социально-психологического статуса, социальной изоляцией и профессиональной невостребованностью связаны чувства бесполезности и одиночества. Уменьшение активной интеллектуальной стимуляции провоцирует психофизиологическое истощение, которое выражается астенической симптоматикой у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы

Проведен анализ динамики клинко-психопатологической симптоматики у 43 пациентов пожилого и старческого возраста (68–86 лет, 28 женщин и 15 мужчин) с диагнозом астении, проходящих лечение в дневном стационаре поликлиники № 91 Санкт-Петербурга.

Основным при подборе клинического материала было требование его этиопатогенетической «чистоты», то есть отсутствие коморбидности [8, 13], влияния органической «почвы» и преморбидной патофизиологии. Поэтому из обследования были исключены больные, перенесшие экзогенно-органические воздействия и заболевания, с сопутствующей психической и соматической патологией.

Критериями включения были:

- длительность наблюдения не менее 1 года, чтобы можно было лично наблюдать динамику психопатологической и патопсихологической сфер; в среднем длительность изучения больных составила 2 мес;
- однородность выборки по этапам развития астенического синдрома, что позволило оценить полноту астенической симптоматики и выявить основные тенденции в психопатологической и патопсихологической сферах;
- соответствие клинических проявлений диагностическим критериям МКБ-10 (неврастения — F48.0).

На всем протяжении клинического исследования с больными проводили индивидуальную патогенетическую психотерапию.

Общая выборка пациентов с диагнозом астении в зависимости от особенностей проведения терапии была разделена на две группы, где пациенты 1-й группы (контрольной; $n=20$; средний возраст $72,1 \pm 7,3$ года, 13 женщин и 7 мужчин) получали

индивидуальную патогенетическую психотерапию и симптоматическую терапию гипотимии препаратом «Флувоксамин» (50 мг/сут).

Пациенты 2-й группы ($n=23$; средний возраст $73,3 \pm 7,5$ года, 15 женщин и 8 мужчин) дополнительно к основной программе терапии астенического синдрома (Флувоксамин в дозе 50 мг/сут и патогенетическая терапия) получали антигипоксикант/антиоксидант «Цитофлавин», который применяли в объеме 10 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы 1 раз в сутки внутривенно медленно капельно в течение 10 дней.

Обследовали больных с изучением динамики купирования психопатологической и соматоневрологической астенической симптоматики в день поступления в дневной стационар (1-я контрольная точка), в дальнейшем — на 7-й день лечения (2-я контрольная точка), на 21-й день лечения (3-я контрольная точка — день выписки из дневного стационара под наблюдение участкового психиатра) и спустя 35 дней после выписки из дневного стационара (4-я контрольная точка).

Клинко-психопатологическое изучение больных, включая субъективный и объективный анамнез, метод экспертных оценок, особенности развития и динамики болезни, проводили в соответствии с принципами, разработанными Н. И. Kaplanet, В. J. Sadok [13] и другими исследователями клинического метода в психиатрии.

Наряду с клиническим методом исследования, для количественного измерения состояния пациентов и результатов терапии использовали следующие стандартизированные методики: Шкалу астенического состояния (ШАС) Л. Д. Майкова, Т. Г. Чертова [10]; Опросник оценки эффективности терапии астенического синдрома [10].

Для вычленения изолированного влияния применения антиоксиданта/антигипоксиканта «Цитофлавин» на эффективность терапии астенического синдрома у пожилых пациентов использовали метод дисперсионного анализа, который позволил оценить весовой вклад в выраженность астенической симптоматики по шкале ШАС, моделируемую отдельно препаратом «Цитофлавин», препаратом «Флувоксамин» и их сочетанием.

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергали статистической обработке по стандартным программам для персональных компьютеров (SPSS, Statistica-6) [7, 9].

Результаты и обсуждение

Установлена выраженная позитивная динамика (на уровне тенденций, $p > 0,05$) астенической

симптоматики в опытной группе уже на 7-й день лечения (2-я контрольная точка) по показателям раздражительность, истоощаемость, расстройств засыпания, сонливость, головные боли (рис. 1).

С 3-й контрольной точки (21-й день терапии) отмечали достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику в опытной группе по показателям раздражительность, истоощаемость, апатичность, нарушения глубины и длительности ночного сна, сонливость, общая оценка адаптации (рис. 2). Данные различия сохранились и в 4-й контрольной точке.

В рамках проведенного исследования для оценки влияния терапии Цитофлавином на коррекцию астенической симптоматики нами использовался

дисперсионный анализ — статистическая процедура, позволяющая оценить весовой вклад каждого фактора, оцениваемого качественно, по номинальной шкале, в исследуемый параметр (астения) — в 4-й контрольной точке (спустя 35 дней после выписки из дневного стационара).

При этом контролируемые факторами являлись: фактор А — терапия Цитофлавином на двух уровнях: 1 — не проводилась, 2 — проводилась; фактор В — терапия Флувоксамином: 1 — не проводилась, 2 — проводилась. Моделируемым параметром (X) являлась выраженность астенической симптоматики по ШАС в четырех диапазонах. Результаты дисперсионного анализа параметра X в полном факторном эксперименте на всех сочетаниях уровней факторов А и В приведены в таблице.

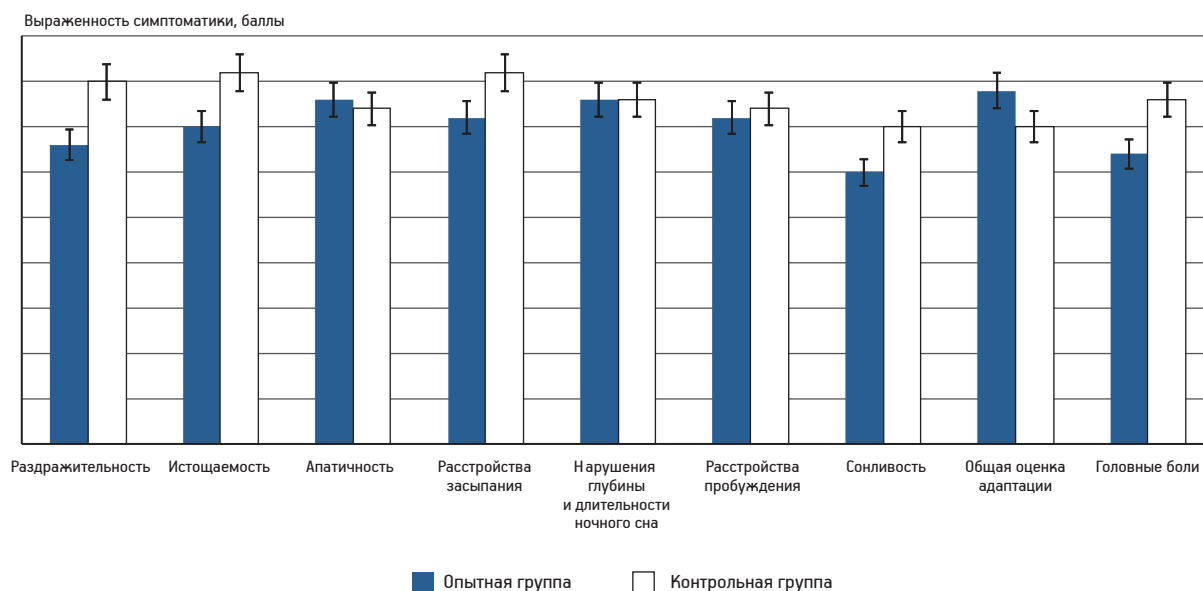


Рис. 1. Оценка эффективности терапии астенического синдрома у пожилых пациентов во 2-й контрольной точке

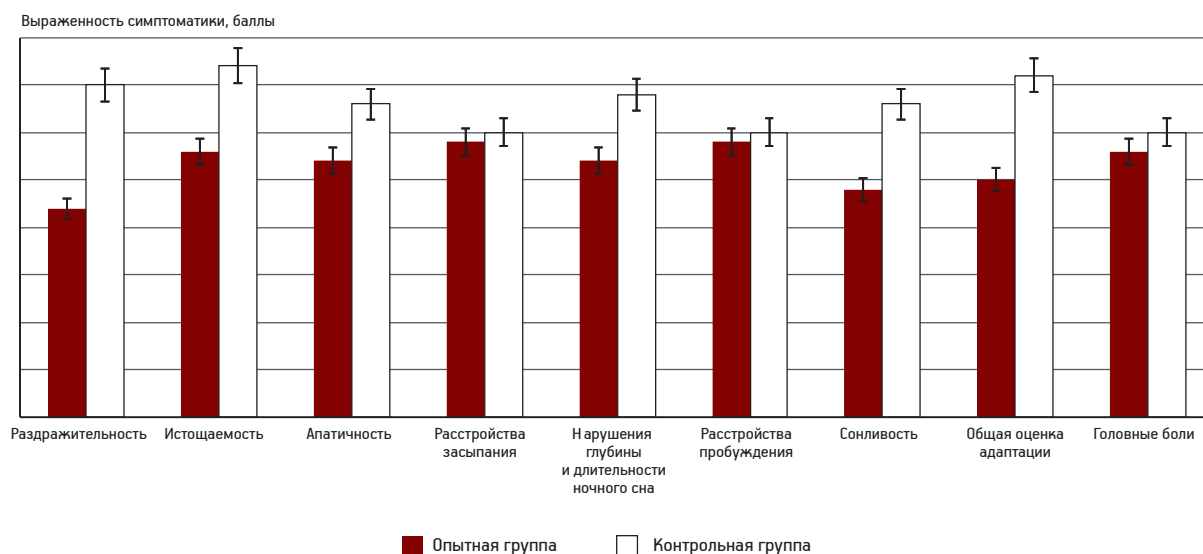


Рис. 2. Оценка эффективности терапии астенического синдрома у пожилых пациентов в 3-й контрольной точке

**Оценка степени влияния фармакотерапии
на выраженность астенической симптоматики
по ШАС (X) у пожилых пациентов**

Фактор	Влияние на параметр X, %	p
A	35,4	<0,001
B	14,8	<0,001
A*B	9,2	<0,02
Контролируемые факторы	59,4	<0,05
Неконтролируемые факторы и ошибки	40,6	–
Все факторы	100,0	–

Из таблицы следует, что контролируемые факторы А — терапия Цитофлавином, В — терапия Флувоксамином и их взаимодействие объясняют дисперсию параметра X — выраженность астенической симптоматики по ШАС — на 59,4%. Степень их влияния значима ($p < 0,05$). Из контролируемых факторов наибольшее влияние оказывает фактор А — терапия Цитофлавином (35,4%, $p < 0,001$) и в меньшем масштабе — фактор В — терапия Флувоксамином (14,8%, $p < 0,001$). Степень влияния взаимодействия факторов А и В на дисперсию параметра X достигает 9,2% с уровнем значимости $p < 0,05$. Доля ошибок в дисперсии параметра X (выраженность астенической симптоматики по ШАС) составляет 40,6%.

Заключение

Проведенный анализ результатов коррекции психопатологической симптоматики в рамках терапии астенического синдрома позволил дифференцировать и оценить количественный вклад компонентов психофармакотерапии в функциональное состояние пациентов пожилого возраста. Оказалось, что изолированное действие Флувоксамин в сочетании с психотерапией на 14,8% детерминирует вариабельность астениче-

ской симптоматики, а при включении в комплексную терапию Цитофлавина психофармакотерапевтический комплекс детерминирует вариабельность психопатологической симптоматики на 59,4%.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достоверном влиянии Цитофлавина на положительную динамику изменений психопатологической симптоматики у пожилых пациентов с астеническим синдромом и его целесообразном использовании для коррекции функционального состояния у данного контингента.

Литература

1. Александровский Ю. А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. М.: Литтерра, 2010.
2. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Александр Ф. Психосоматическая медицина (пер. с англ.). М.: Ин-т общегуманит. исслед., 2009.
4. Батюшин М. М. Прогнозирование психической патологии. М.: Медицина, 2011.
5. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. М.: АСТ, 2010.
6. Бехтерева Н. П. Магия мозга и лабиринты жизни. М.: Астрель; Сова, 2013.
7. Лутова Н. Б., Борцов А. В., Вид В. Д., Вукс А. Я. Метод прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии: усовершен. мед. технология. СПб.: СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2007.
8. Мясищев В. Н. Личность и неврозы. Л.: ЛГУ, 1960.
9. Наследов А. Д. Математические методы психологического исследования. СПб.: Речь, 2008. С. 230–236.
10. Посохова С. Т. Психодиагностика: конспект лекций. М.: АСТ, 2007. С. 48–54.
11. Реан А. А., Кудашев А. Р., Баранов А. А. Психология адаптации личности. СПб.: Прайм-Еврознак, 2008.
12. Семёнов С. П. Основные психотерапевтические роли. СПб.: ТАТ, 2011.
13. Sadock B. J., Sadock V. A. Kaplan and Sadock's: Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. USA: Tenth, North American Edition, 2007.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 379–382

V. G. Belov, Yu. A. Parfyonov, M. Yu. Nesterenko, K. I. Volodina

USE OF ANTIHYPOXANT/ANTIOXIDANT TREATMENT OF ASTHENIC SYNDROME IN ELDERLY PATIENTS

St. Petersburg State Polyclinic № 91, 8, ul. Otvazhnyh, St. Petersburg 198329; e-mail: my-internety@yandex.ru

The article is devoted to the study of asthenic disorders in the elderly people and their correction which is the actual problem in modern medicine. It is shown that asthenia in the elderly people appears as a painful condition, accompanied by fatigue and exhaustion with the extreme instability of mood, the weakening of self-control, impatience, restlessness, sleep disturbances, lack of capacity for long-term mental and physical tension, intolerance to loud noises, bright lights, odors. The clinical efficacy of the drug «Cytoflavin» therapy in asthenic syndrome in 43 elderly patients, aged 68 to 86 years with established diagnosis of asthenia was evaluated. According to the results of clinical and psychopathological analysis indicated a reliable contribution Cytoflavin therapy in combination with Fluvoxamine in the correction of asthenic symptoms in elderly patients.

Key words: asthenia, age, antihypoxant, antioxidant, Cytoflavin, antioxidant efficacy

В. Н. Федорев^{1,4}, И. В. Володина², А. В. Розов¹, Е. Г. Порошина³, А. А. Станжевский²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: crirr@peterlink.ru; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: admin@maps.spb.ru; ⁴ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

Изучали роль кардиологических образовательных программ в лечении пациентов старческого возраста с ХСН в условиях поликлиники. Обследованы 86 больных старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН II ФК. Представлены возрастные особенности использования образовательных программ у таких пациентов. Было показано, что участие в образовательных программах оказывает положительное влияние на клинико-функциональные показатели, уровень тревожности и качество жизни за счет повышения приверженности терапии.

Ключевые слова: старческий возраст, хроническая сердечная недостаточность, образовательные программы, тревожно-депрессивные расстройства, качество жизни

Увеличивающееся число лиц пожилого и старческого возраста в современном обществе ставит приоритетной задачей проблему возрастной патологии и состояния здоровья пожилого населения [12]. ХСН является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [5, 11, 15]. Чаще всего ХСН встречается у больных старческого возраста [8]. В связи с этим, становится все более актуальной проблема ХСН у таких больных. В геронтологической практике необходимо учитывать специфику пациента, его личностные и возрастные особенности, стремиться помочь ему в поддержании и, если возможно, развить сохранившиеся способности к самостоятельной жизнедеятельности [4, 10].

Одним из современных подходов к оптимизации лечения ХСН является использование образовательных программ для больных [5, 14, 16]. Течение ХСН у больных старческого возраста осложнено множественной сопутствующей патоло-

гией, имеющимися аффективными расстройствами и снижением когнитивной функции. Это диктует внедрение образовательных программ, ориентированных специально на людей старшего возраста.

Цель исследования — изучение влияния кардиологических образовательных программ на клинико-функциональные показатели, реактивную и личностную тревожность, качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов старческого возраста с ХСН.

Материалы и методы

В исследование включены 86 больных старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН II ФК. Средний возраст больных составил $80,2 \pm 1,4$ года (95 % ДИ 76,3–81,2). Были выделены две группы пациентов в зависимости от участия в структурированном обучении. В 1-ю группу вошли 42 пациента, прошедших обучение, во 2-ю — 44 пациента, составившие группу сравнения. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Критерии исключения из исследования: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт в предшествующие 2 мес, неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженная деменция. Перед началом исследования в течение 7 дней добивались возможной стабилизации состояния больных с помощью стандартной схемы лечения, включающей ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, Альдактон и по показаниям нитраты, которая в дальнейшем являлась базовой терапией и не менялась на протяжении исследования.

Всем больным проводили оценку клинического состояния по Шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (В. Ю. Мареев, 2000), были выполнены эхо-КГ (Logic 400, USA) и оценка толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для выявления возможных когнитивных нарушений и динамического наблюдения использована Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE). Всем пациентам проводили оценку уровня реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера—Ханина, качества жизни с помощью SF-36 (Health Status Survey) и Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ).

Оценку влияния образовательных программ на качество жизни и приверженность терапии проводили с помощью анкетирования пациентов. Для оценки приверженности терапии определяли индекс комплаентности: процентное отношение числа принятых доз к числу назначенных и с помощью опросника для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля [17].

Обучение пациентов состояло из четырех занятий продолжительностью по два академических часа (90 мин) с 15-минутным перерывом по два занятия в неделю. Занятия проводили в интерак-

тивной форме, они состояли из теоретической и практической частей. Обсуждали вопросы диеты, рационального образа жизни, необходимости приема медикаментозных препаратов, используемых в терапии сердечной недостаточности, и их влияния на течение заболевания. Больных обучали приемам самоконтроля — измерение АД, подсчет ЧСС. Отдельное занятие было посвящено геронтологическим аспектам. Оценку показателей проводили исходно и через месяц после окончания занятий.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.11). Сравнение качественных параметров проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, точного двустороннего критерия Фишера, сравнение количественных показателей в исследуемых группах с использованием критериев Манна—Уитни, Вилкоксона, Крускала—Уоллиса и модуля Апова. Сопоставление изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполняли с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Связи случайных величин оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, Спирмена и метода множественной регрессии.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование больные страдали ИБС, острый инфаркт миокарда в прошлом перенесли 52 % пациентов. Артериальной гипертензией страдали 84 % больных. Сахарный диабет выявлен у 27 % пациентов. Достоверного различия по возрасту, полу, тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии не было ($p > 0,05$). Количество баллов по ШОКС исходно соответствовало функциональному классу ХСН: $5,8 \pm 0,3$ (95 % ДИ 5,0–5,7) у больных 1-й группы, $5,1 \pm 0,2$ (95 % ДИ 4,9–5,6) у пациентов 2-й группы (рис. 1).

Статистически значимого различия между группами исходно не было ($p > 0,05$). Через месяц после окончания обучения у пациентов 1-й группы выявлено достоверное уменьшение количества баллов, свидетельствующее об улучшении клинического состояния. У больных 2-й группы достоверного изменения количества баллов за период наблюдения не произошло. У пациентов обеих изучаемых групп отмечали снижение сократитель-

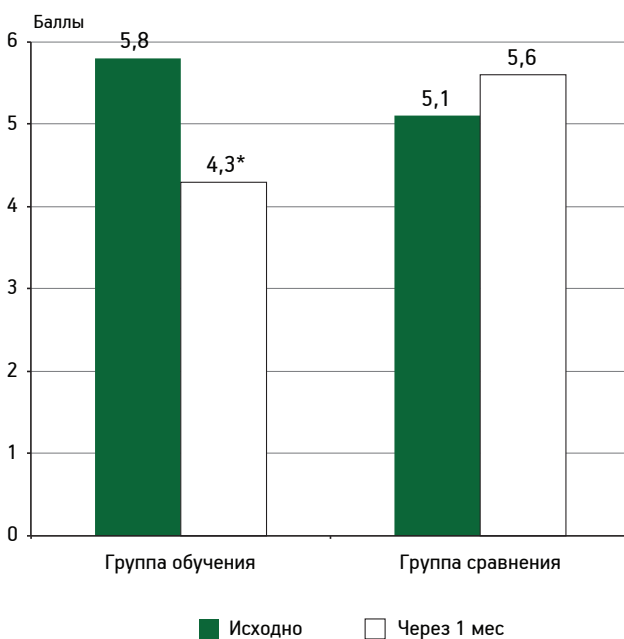


Рис. 1. Оценка клинического состояния больных старческого возраста с ХСН по Шкале оценки клинического состояния при ХСН.

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными в группе прошедших структурированное обучение

ной функции сердца ($\PhiВ < 45\%$). Дистанция пройденной ходьбы у больных обеих групп была ниже общепринятых для данного $\PhiК$ показателей и составила $173,1 \pm 4,1$ (95 % ДИ 164,6–179,6) и $182,1 \pm 5,6$ (95 % ДИ 176,7–187,4), соответственно. Полученные результаты характерны для пациентов старших возрастных групп [8, 9]. Это делает невозможным оценку $\PhiК$ сердечной недостаточности с помощью этого метода исследования, но позволяет проводить динамическое наблюдение у данной категории больных. Достоверного различия дистанции пройденной ходьбы по ТШХ исходно в изучаемых группах не получено ($\rho > 0,05$). Через 1 мес в группе пациентов, прошедших структурированное обучение, прирост дистанции пройденной ходьбы по сравнению с исходными данными составил 33,5 % ($\rho < 0,05$). В группе сравнения статистически значимого изменения дистанции пройденной ходьбы не произошло ($\rho < 0,05$).

У больных обеих изучаемых групп исходно выявлена умеренная реактивная и высокая личностная тревожность (рис. 2). Количество баллов по шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина у больных 1-й группы составило $41,8 \pm 3,8$ (95 % ДИ 35,7–42,6), у пациентов группы сравнения — $35,2 \pm 2,6$ (95 % ДИ 33,4–41,6). Через 1 мес у пациентов 1-й группы выявлено снижение уровня реактивной тревожности на 22,5 %

($\rho < 0,05$). Статистически значимого изменения уровня реактивной тревожности у больных группы сравнения не произошло. Количество баллов по шкале личностной тревожности исходно составило у пациентов 1-й группы $48,4 \pm 2,3$ (95 % ДИ 46,2–51,8), у больных группы сравнения — $47,2 \pm 1,7$ (95 % ДИ 45,9–49,8). Через месяц после проведенного обучения количество баллов по шкале личностной тревожности уменьшилось на 26,5 % ($\rho < 0,01$). У пациентов группы сравнения статистически значимого изменения не произошло. В обеих изучаемых группах количество баллов по MLHFQ превышало общепринятую для данного функционального класса ХСН величину: у больных 1-й группы — $53,5 \pm 0,6$ балла (95 % ДИ 52,2–53,9); 2-й — $52,7 \pm 0,5$ балла (95 % ДИ 51,6–52,6).

Через месяц от начала исследования у пациентов, прошедших структурированное обучение, выявили статистически значимое уменьшение количества баллов, свидетельствующее об улучшении качества жизни ($\rho < 0,05$), у больных группы сравнения достоверного различия не выявлено ($\rho > 0,05$). В изучаемых группах исходно по опроснику SF-36 (Health Status Survey) достоверного различия количества баллов не выявлено ($\rho > 0,05$). Наиболее низкие показатели получены по шкалам физического функционирования, ролевого физи-

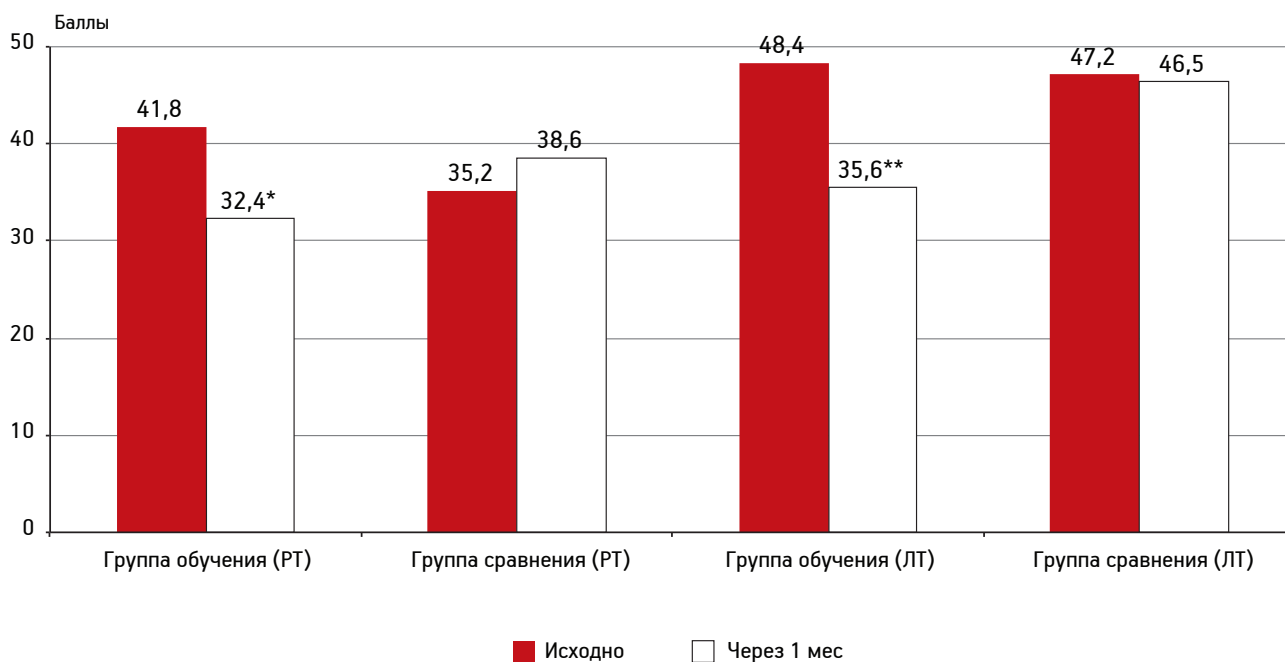


Рис. 2. Уровень реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) у больных старческого возраста с ХСН по шкале Спилбергера–Ханина.

* $\rho < 0,05$ в сравнении с исходными данными в группе прошедших структурированное обучение;

** $\rho < 0,01$ в сравнении с исходными данными в группе прошедших структурированное обучение

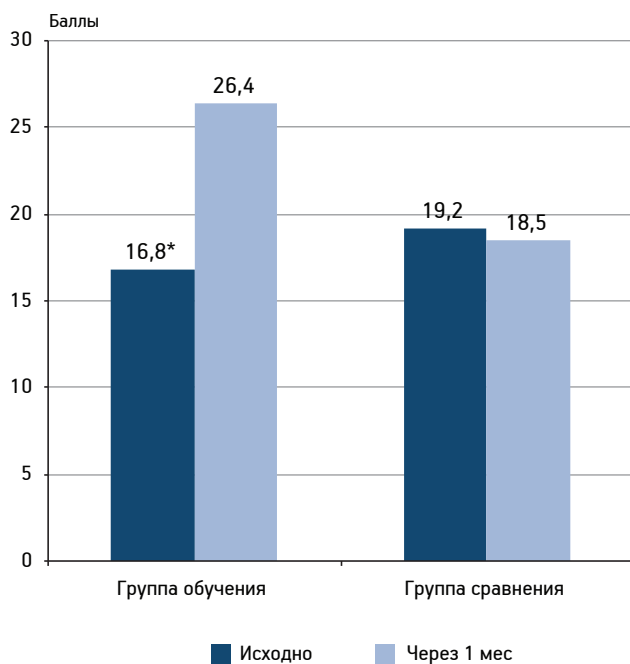


Рис. 3. Оценка приверженности больных старческого возраста с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля.

* $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными в группе прошедших структурированное обучение

ческого функционирования, социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования. Через 1 мес от начала исследования выявлено достоверное увеличение количества баллов у пациентов 1-й группы по всем шкалам, свидетельствующее об улучшении качества жизни у этой категории пациентов.

Приверженность проводимой терапии у больных обеих групп была низкой и составила у пациентов 1-й группы $16,8 \pm 0,9$ балла (95 % ДИ 15,7–16,5) и $19,2 \pm 0,8$ (95 % ДИ 16,5–19,8) — у пациентов группы сравнения по опроснику Н. Ni и соавт. (1999) [17]. После проведенного обучения приверженность проводимой терапии у больных 1-й группы выросла на 36,4 %. У пациентов группы сравнения статистически значимого изменения не произошло. Получены сходные изменения при исследовании индекса комплаентности. У всех пациентов выявлены умеренные когнитивные нарушения. Количество набранных баллов с использованием опросника MMSE составило $16,4 \pm 0,9$ (95 % ДИ 13,8–18,1) у пациентов 1-й группы и $17,5 \pm 1,5$ (95 % ДИ 14,3–19,1) — в группе сравнения. Через 1 мес в группе больных, прошедших обучение, выявлен прирост баллов на 24,6 %. Достоверного улучшения когнитивных функций в группе сравнения не выявлено (рис. 3).

Лечение ХСН у больных старческого возраста осложнено множественной сопутствующей патологией, имеющимися аффективными расстройствами, сниженными когнитивными функциями и требуют интегративного подхода [2]. Тревожно-депрессивные расстройства ухудшают течение ХСН и прогноз у пациентов старших возрастных групп [13]. Ухудшение течения ХСН также ведет к усилению тревожно-депрессивных расстройств и ухудшению когнитивных функций. Это приводит к уменьшению приверженности проводимой терапии [6, 7, 10], вследствие чего такие больные могут нарушать предписанный режим приема препаратов или начинают отказываться от их приема, что ведет к дальнейшему ухудшению состояния. Один из немедикаментозных методов лечения сердечной недостаточности, доказавший свою эффективность и вошедший в национальные рекомендации по лечению сердечной недостаточности, — это школа для больных [1, 3, 5]. В настоящее время программы для обучения пациентов старших возрастных групп разработаны недостаточно. Обучающие программы для такой категории пациентов должны включать геронтологические и гериатрические аспекты.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о положительном влиянии образовательных программ на течение ХСН и качество жизни больных старческого возраста за счет повышения приверженности терапии, уменьшения проявлений аффективных расстройств, улучшения когнитивных функций.

Выводы

Участие в образовательных программах приводит к улучшению психосоматического статуса и качества жизни за счет увеличения приверженности терапии у пациентов старших возрастных групп с ХСН. Программа обучения должна включать вопросы старения и особенности течения заболеваний у пациентов старших возрастных групп.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Середина Е. М., Беленков Ю. Н. Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС» // Сердеч. недостаточность. 2004. Т. 5. № 6. С. 268–271.
2. Акимова Н. С., Персашвили Д. Г., Мартынович Т. В., Шварц Ю. Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС // Сердеч. недостаточность. 2011. Т. 12. № 5. С. 282–285.
3. Ванчакова Н. П., Вологодина И. В., Розов А. В., Порошина Е. Г. Оптимизация лечения пациентов старческого

возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и сочетанными тревожно-депрессивными расстройствами, с помощью образовательных программ в условиях поликлиники (школа пациента) // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2010. Т. XVII. № 2 (Прилож.). С. 51–55.

4. Вологодина И. В., Федорец В. Н., Порошина Е. Г. Оценка психосоматических особенностей и качества жизни у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Клин. больница. 2012. Т. 2. № 2–3. С. 45–48.

5. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (3-й пересмотр). Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 // Сердеч. недостаточность. 2010. Т. 11. № 1. С. 3–62.

6. Порошина Е. Г., Тютин Л. А., Станжевский А. Г. и др. Применение ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в комплексной диагностике тревожно-депрессивных расстройств у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и низкой приверженностью к проводимой терапии // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2010. Т. XVII. № 2 (Прилож.). С. 111–115.

7. Розов А. В., Ванчакова Н. П., Вологодина И. В. Применение образовательных программ у амбулаторных больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и тревожно-депрессивными расстройствами (вопросы приверженности лечению) // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2011. Т. XVIII. № 4. С. 61–64.

8. Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Шляхто Е. В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста // Сердеч. недостаточность. 2006. Т. 7. № 2. С. 85–88.

9. Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Шляхто Е. В. и др. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1 (Прилож. № 2). С. 5–11.

10. Федорец В. Н., Вологодина И. В., Порошина Е. Г., Симонова О. Н. Психосоматические особенности паци-

ентов старческого возраста с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2008. Т. 29. № 4. С. 92–97.

11. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 6. P. 1–82.

12. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Mikhailova O. N. Biogerontology in Russia: from past to future // Biogerontology. 2011. Vol. 12. № 1. P. 47–60.

13. Banta J. E., Andersen R. M., Young A. S. et al. Psychiatric comorbidity and mortality among veterans hospitalized for congestive heart failure // Milit. Med. 2010. Vol. 175. № 10. P. 732–741.

14. Bläuer C., Pfister O., Bächtold C. et al. Disease management for chronic heart failure patient // Ther. Umsch. 2011. Vol. 68. № 2. P. 113–118.

15. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Europ. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10. № 10. P. 933–989.

16. Muschalla B., Glatz J., Karger G. Cardiac rehabilitation with a structured education programme for patients with chronic heart failure-illness-related knowledge, mental wellbeing and acceptance in participants // Rehabilitation (Stuttg). 2011. Vol. 50. № 2. P. 103–110.

17. Ni H., Nauman D. J., Burgess D. et al. Factors influencing knowledge of and adherence to self-care among patients with heart failure // Arch. intern. Med. 1999. Vol. 159. № 14. P. 1613–1619.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 383–387

V. N. Fedorets^{1, 4}, I. V. Vologdina², A. V. Rozov¹, E. G. Poroshina³, A. A. Stanzhevsky²

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF CARDIOLOGIC EDUCATIONAL PROGRAM FOR ELDERLY PATIENTS WITH HEART FAILURE

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: crirr@peterlink.ru;

³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg, 193015; e-mail: admin@maps.spb.ru; ⁴ L. G. Sokolov Clinical Hospital 122, 4 pr. Kultury, St. Petersburg 194291

This study determines the role of educational programs in the elderly with heart failure outpatients' treatment. 86 elder patients with chronic heart failure NYHA functional class II were investigated. Age features of the use of educational programs are presented. The study shows that using the educational programs makes positive impact on clinical and functional condition, anxiety and quality of life of patients by increasing the adherence to therapy.

Key words: elderly patient, congestive heart failure, education outpatient program, depression, quality of life

Е. Ю. Качан

ФИНСКАЯ ХОДЬБА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо 3;
e-mail: ms.e.kachan@gmail.com

В статье представлен обзор данных зарубежных исследований, направленных на изучение положительного воздействия на здоровье и качество жизни такого нового вида физической активности, как финская ходьба. Преимущества занятий финской ходьбой для здоровья человека делают данный вид активности перспективным для изучения в старшей возрастной группе и дальнейшего внедрения в гериатрическую практику для повышения общего уровня физической активности, пропаганды здорового образа жизни и правильного подхода к здоровью.

Ключевые слова: физическая активность, качество жизни, финская ходьба, пожилой возраст

Известно, что недостаточно активный образ жизни представляет собой глобальную проблему для общественного здравоохранения. Эксперты ВОЗ утверждают, что около 60 % населения всего мира не соблюдает рекомендуемые уровни физической активности, необходимые для положительного воздействия на здоровье. Недостаточная физическая активность (физическая инертность) является четвертым по значимости фактором риска глобальной смертности (1,9 млн случаев смерти в мире). По оценкам ВОЗ, физическая инертность является основной причиной примерно 27 % случаев диабета и 30 % случаев ИБС. В современном мире наблюдается тенденция развития гиподинамии среди лиц старшей возрастной группы.

В настоящее время наблюдается глобальное старение населения. По данным ООН, ожидается, что к 2050 г. население мира возрастет на 2,5 млрд, при этом число лиц 60 лет и старше возрастет на 1 млрд [23]. По прогнозам ООН, доля населения пожилого возраста в России составит 17,6 % в 2025 г., а к 2050 она достигнет 23,0 %.

Результаты многочисленных исследований, проведенных в разных странах мира, говорят о том, что регулярная физическая активность является важным фактором, особенно у лиц старше 60 лет.

Сохранение здоровья людей пожилого и старческого возраста и, следовательно, повышение качества их жизни, имеет индивидуальное и социальное значение. В теории и практике физической культуры достаточно подробно раскрыт вопрос организации и проведения занятий с дошкольниками, школьниками, студентами, военнослужащими, спортсменами, однако старшая возрастная группа составляет исключение. Здесь особенности организации и проведения занятий лишь обозначены [2].

Несмотря на те усилия, которые прикладывают многие страны и международные организации к пропаганде активного образа жизни, уровень физической активности людей старшей возрастной группы остается низким и не соответствует рекомендациям ВОЗ. По результатам исследований, около 95 % респондентов старшей возрастной группы осознают важность и преимущества физической активности для здоровья, около 80 % полагают, что их уровень активности соответствует необходимому уровню, однако объективно они далеки от этого уровня [15]. В связи с этим, поиск такого вида физической активности, который позволил бы преодолеть нежелание пожилых людей прикладывать дополнительные усилия для того, чтобы поддерживать должный уровень физической активности, в настоящее время является одним из приоритетных направлений в области сохранения здоровья и пропаганды здорового образа жизни. Такой вид физической активности должен мотивировать к занятиям оздоровительной направленности и освоению специальных знаний по основам здорового образа жизни [2].

Финская ходьба является относительно новым направлением в физической культуре, появившимся в середине 1990-х гг. в Финляндии благодаря финским спортсменам-лыжникам, которые использовали лыжные палки в процессе тренировки вне сезона [12]. В настоящее время финская ходьба

превратилась в самостоятельный вид физической активности, обладающий неоспоримыми преимуществами для людей любого возраста. Принимая во внимание тот факт, что даже обычная ходьба является одной из наиболее подходящих форм физической деятельности для людей старшей возрастной группы, что объясняется функциональностью, безопасностью и доступностью, финская ходьба в таком случае является очень перспективным направлением, так как позволяет достичь еще большего тренировочного эффекта, задействуя все крупные мышцы [12].

Финская ходьба предполагает использование специальных палок, которые короче лыжных, выполнены из легких и прочных материалов и имеют на нижнем конце твердый металлический шип. К конструктивным особенностям палок для финской ходьбы, в отличие от обычных лыжных палок, относятся специальные резиновые наконечники со скошенной поверхностью основания, обеспечивающие лучшую опору и отталкивание от поверхности. Палки также имеют важную конструктивную особенность в виде специальной рукоятки и крепления «темляка», который позволяет мобильно, но прочно удерживать палку на кисти [1].

Финская ходьба с палками подходит как для индивидуальных занятий, так и для занятий в группе, она доступна, функциональна, безопасна. Этот вид физической активности приобрел популярность не только в скандинавских странах, но и в Германии, Англии, Италии, Польше, США, Канаде. В Финляндии финской ходьбой занимаются 1,5 млн человек, тогда как население всей страны составляет около 5 млн.

При ходьбе с палками движения рук, ног, туловища осуществляются ритмично и похожи на движения при быстрой ходьбе, но являются более интенсивными. Амплитуда движения рук вперед—назад регулирует ширину шага. Отталкивание палкой заставляет делать шаг более широким. Чем активнее и слаженнее работают руки и ноги, тем эффективнее участвуют в движении суставы, мышцы бедер, грудного отдела, шеи и плеч. Техника финской ходьбы соответствует, с одной стороны, естественному стереотипу движения при обычной ходьбе, а с другой — технике ходьбы на лыжах, что обеспечивает участие мышц всего тела в процессе движения. Движение рук позволяет увеличить эффективность тренировки на 40%. Установлено, что уже после первых шагов с палками большинству участников удается ощутить и поймать свой ритм ходьбы [12]. Формирование

нового двигательного стереотипа происходит в течение первых 2—3 занятий.

С момента появления финской ходьбы как направления физической активности в разных странах были проведены исследования влияния регулярных занятий финской ходьбой на показатели здоровья пациентов в разных возрастных группах.

Так, исследовательской группой из университета Висконсина (США) проведено исследование, целью которого было изучение влияния финской ходьбы на аэробную подготовку и тонус мышц у женщин, которые до участия в исследовании вели малоподвижный образ жизни. Участники (86 женщин 20—50 лет) были разделены на три подгруппы, одна из которых занималась обычной ходьбой, вторая — ходьбой с палками, а третья выступала в качестве контрольной и продолжала вести обычный образ жизни. В обеих группах ходьбы показатели выносливости и максимального времени прогулки улучшились в среднем на 8—19%. Однако только в группе по финской ходьбе улучшился показатель максимальной вентиляции легких, на 37% улучшилась выносливость. В ходе исследования было отмечено, что у участников группы финской ходьбы было лучше настроение, выраженная устойчивость к стрессам, снижение раздражительности и чувства усталости [22].

Группа американских ученых провела исследование влияния занятий финской ходьбой на состояние 52 пациентов 65—70 лет, страдающих заболеваниями периферических сосудов. Программа исследований включала три еженедельные тренировочные сессии по финской ходьбе по 30—45 мин каждая. Ученые сделали вывод о том, что ходьба с палками эффективно повышает выносливость при выполнении физических упражнений, а также качество жизни пациентов с заболеваниями периферических сосудов [6]. Эта же группа ученых опубликовала и другую работу, посвященную исследованию, длившемуся 24 нед и включавшему данные по 49 пациентам с заболеванием периферических артерий. Пациенты были рандомизированно разделены на две группы: одна занималась финской ходьбой в течение 24 нед, вторая выступала в качестве контрольной и не занималась финской ходьбой. После занятий финской ходьбой у пациентов, страдающих заболеванием периферических артерий, повысилась выносливость, а также возросло время, в течение которого участники способны выполнять физические упражнения (на 10—15 мин). Этот показатель был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Был сделан вы-

вод о том, что занятия финской ходьбой значительно улучшают клинические показатели состояния сердечно-сосудистой системы и уменьшают болевые симптомы при физической нагрузке [7].

В другой работе изучали влияние быстрой ходьбы с палками и без палок на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем (при субмаксимальной и максимальной нагрузках), а также на некоторые другие показатели здоровья у здоровых женщин среднего возраста [16]. Участникам была предписана умеренная нагрузка (50–85 % максимальной ЧСС). В исследовании приняли участие здоровые женщины 50–60 лет с ИМТ 20–30 кг/м². Они занимались физической активностью в свободное время не чаще двух раз в неделю. После скринингового обследования была отобрана 121 женщина, затем участницы были рандомизированно разделены на группу финской ходьбы и группу обычной ходьбы. Уровень нагрузки участницы отслеживали сами, он был одинаковым в обеих группах. Тренировки проходили 4 раза в неделю по 40 мин с интенсивностью, составлявшей 53 % резерва ЧСС. На протяжении 13 нед тренировок повышение максимального значения потребления кислорода было незначительным (около 8 % в обеих группах). Результаты исследований показали, что в случае тренировок с максимальной нагрузкой (с палками и без них) изменение максимального потребления кислорода не было зарегистрировано, в то время как у женщин, изначально незнакомого с техникой ходьбы с палками, в результате тренировок этот показатель значительно изменился [16].

Кроме того, было изучено воздействие занятий финской ходьбой на здоровье больных раком. В недавно проведенном исследовании изучали влияние занятий финской ходьбой на функции плеча у женщин, перенесших рак груди. 12 женщин 50–59 лет были рандомизированно разделены на экспериментальную и контрольную группы. Исследование продолжалось 8 нед. Программа тренировок включала два аэробных занятия по 20 мин с интенсивностью 40–50 % резервной ЧСС. Дополнительно обе группы после аэробной тренировки в течение 30 мин тренировались с отягощением. В контрольной группе не было зарегистрировано каких-либо улучшений. В экспериментальной группе были зарегистрированы улучшения мышечной выносливости верхней части тела. Таким образом, занятия финской ходьбой позволили женщинам, перенесшим рак груди, заниматься ежедневной деятельно-

стью и возвратиться к независимому образу жизни [26].

Риск возникновения травм при занятиях разными видами активности был изучен в когортных исследованиях, в которых приняли участие около 3 600 финнов 15–74 лет. По индивидуальной шкале показатель риска возникновения травм был относительно низок, он колебался от 0,2 до 1,5 на 1000 ч тренировок. Наиболее высокий риск травматичности был отмечен в сквоше (18,3), дзюдо (16,3) и спортивном ориентировании (13,6). При занятиях финской ходьбой данный показатель составил лишь 1,7 [21].

В ходе исследований, проведенных в Институте Купера (США), изучали потребление энергии и получаемую в ходе занятий физическую нагрузку при свободно выбранной скорости ходьбы в группах, занимающихся финской ходьбой и обычной ходьбой [5, 18]. В исследовании приняли участие 22 человека (мужчины и женщины). Участники данного исследования ходили со скоростью 5,5–6,0 км/ч. В ходе занятий финской ходьбой с палками потребление энергии увеличивалось на 20 % по сравнению с обычной ходьбой, в то время как ЧСС возрастала в среднем на 10 ударов в минуту. Однако участники исследования отметили, что при занятиях финской ходьбой они не ощущали большей усталости, чем при обычной ходьбе.

В Институте сердца университета Оттавы изучали влияние занятий финской ходьбой на функциональный статус пациентов с разными формами сердечной недостаточности [5, 13]. Было выявлено, что занятия финской ходьбой позволили на 14 % увеличить функциональные возможности пациентов по сравнению с группой участвовавших в стандартных реабилитационных мероприятиях.

Группа американских ученых провела исследование, в ходе которых сравнивали влияние на состояние здоровья занятий финской ходьбой с обычной ходьбой. По сравнению с занятиями обычной ходьбой при сохранении того же темпа занятия финской ходьбой привели к значительному увеличению потребления кислорода, повышению ЧСС, повышению потребления энергии [22].

Воздействие занятий финской ходьбой на состояние шейно-плечевого пояса, а также на шейный и торакальный отделы позвоночника изучали в ходе исследования, проведенного в Хельсинки. В нем приняли участие 55 женщин, работающих в офисе. До начала исследования у всех участниц были выявлены симптомы нарушений в шейно-плечевом отделе. Регулярные занятия финской

ходьбой уменьшили выраженность симптомов в шейно-плечевом отделе, а также снизили субъективные болевые ощущения в этой области. Значительно улучшились показатели подвижности шейного отдела позвоночника, а также общей подвижности грудной клетки [3, 13].

В ходе еще одного исследования изучали биомеханические различия между двигательными паттернами финской ходьбы, обычной ходьбы и бега. В исследовании использовали высокоскоростные камеры, позволившие выявить различия между тремя двигательными паттернами. При занятиях финской ходьбой, а также обычной ходьбой нижние конечности подвергались меньшей нагрузке по сравнению с бегом [14].

В исследовании влияния финской ходьбы на функции сердечно-сосудистой системы приняли участие 14 мужчин 62 лет, которые занимались ходьбой два раза в день по 8 мин: первый раз — обычной ходьбой, второй раз — с использованием палок Power Poles весом приблизительно 0,5 кг [28]. Скорость ходьбы подбирали индивидуально исходя из симптомов заболеваний. Все участники эксперимента перенесли либо коронарное шунтирование, либо коронарную ангиопластику, либо инфаркт миокарда. В ходе тестирования при занятиях финской ходьбой по сравнению с обычной ходьбой было зарегистрировано повышение потребления энергии (на 21%), повышение ЧСС на 14 уд/мин и повышение на 16/4 мм рт. ст. САД и ДАД. В ходе исследования измеряли изменения ЧСС и потребления кислорода, причем зарегистрированные изменения не вызывали опасного повышения кровяного давления. Был сделан вывод о том, что финская ходьба является безопасной формой физической активности для ее применения в системе реабилитации кардиологических пациентов.

Немецкие ученые провели исследование, в ходе которого занятия финской ходьбой рассматривали в качестве метода профилактики разных ортопедических заболеваний. 93% участников отметили, что у них повысилась выносливость, а 55% участников отметили, что у них снизилась масса тела. Кроме того, у 63% пациентов улучшилась устойчивость к стрессам, а 21% участников отметили, что занятия финской ходьбой улучшили качество их сна [25].

В другой работе было изучено влияние занятий финской ходьбой на здоровье пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. В исследовании приняли участие 6 женщин и 13 мужчин, средний возраст которых составил 67 лет [19]. Они за-

нимались финской ходьбой 1–2 раза в неделю по 90 мин в течение 1 года. Показатели уровня глюкозы в крови измеряли в начале тренировки, через 45 мин после ее начала, через 90 мин после ее начала и через 2 ч после занятия финской ходьбой. Участникам эксперимента предлагали заполнять опросники по качеству жизни каждые 3 мес. Результаты исследования позволили показать, что при регулярных занятиях финской ходьбой улучшаются показатели обмена веществ. Также тренировки позволили пациентам понизить дозировку диабетических препаратов [11]. Исследовательской группой Политехнического университета г. Турку было проведено исследование «NowaStep», главной задачей которого было определение воздействия силовых тренировок и тренировок для повышения выносливости на показатели жирового обмена и уровня глюкозы в крови, показатели свертываемости крови у мужчин среднего возраста с диагнозом преддиабета. В исследовании приняли участие 115 мужчин 40–65 лет с ИМТ > 25,1–34,9 кг/м², уровень глюкозы в плазме крови которых составлял 5,6–6,9 и/или 7,8–11,0 ммоль/л (через 2 ч). Все участники эксперимента не имели иных заболеваний обмена веществ. Участники были разделены на три группы — контрольную, группу финской ходьбы и группу силовых тренировок. Контрольной группе было предложено вести обычный образ жизни, не предполагавший активной физической деятельности. Участники группы финской ходьбы и группы силовых тренировок тренировались два раза в неделю по одному часу. В ходе исследования было показано, что в группе финской ходьбы и в группе силовых тренировок по сравнению с контрольной значительно снизились показатели содержания глюкозы в плазме крови, причем в группе финской ходьбы показатели были ниже по сравнению с группой силовых тренировок. За 12 мес наблюдения в группе силовых тренировок и группе финской ходьбы было зарегистрировано достоверное снижение уровня холестерина по сравнению с исходными данными. И в той, и в другой группе данный показатель был значительно ниже верхней границы нормы, причем в группе финской ходьбы снижение было наиболее значительным. Помимо этого, мужчины, занимавшиеся финской ходьбой в рамках данного исследовательского проекта, отметили, что финская ходьба придавала им больше сил и жизненной энергии, чем тренажерный зал, многие смогли успешно решить проблемы лишней массы тела [27].

Следует отметить, что исследования влияния финской ходьбы на здоровье, функциональное состояние или качество жизни людей старшей возрастной группы немногочисленны. В российской научной литературе они не представлены вообще.

В исследовании финских ученых изучали влияние занятий финской ходьбой на функциональные возможности пожилых людей ($68,2 \pm 3,8$ года), которые до участия в исследовании были физически неактивны. Программа тренировок включала две тренировочные сессии по одному часу в неделю на протяжении 12 нед. Все изменения, выявленные по результатам тестирований, отражавших то, как участники справляются с ежедневными делами, показали улучшение их физического функционирования [20].

Исследование, проведенное сербскими учеными, показало, что занятия финской ходьбой на протяжении 3 мес позволили значительно снизить ЧСС в покое, а также добиться снижения повышенных показателей САД и ДАД [17]. В исследовании приняли участие 60 женщин ($58,5 \pm 6,9$ года).

В исследовании, проведенном канадскими учеными, изучали эффективность использования финской ходьбы в программах гериатрической реабилитации [9]. Под руководством врача-реабилитолога участникам предлагали заниматься ходьбой с палками. Результаты группы финской ходьбы сравнивались с результатами группы, которая ходила без палок. Пациенты, занимавшиеся в группе финской ходьбы, имели лучшие показатели 6-минутного теста по ходьбе, значительно лучшие показатели скорости ходьбы.

Изучалось влияние занятий финской ходьбой и на состояние пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, в ходе которых было выявлено, что финская ходьба может рассматриваться как простой, доступный и безопасный вид физической активности, который может быть использован для повышения уровня физической активности, а следовательно, и качества жизни таких пациентов [4, 10, 24, 8].

Результаты многих исследований показали, что финская ходьба улучшает состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем [12], снимает напряжение мышц шейно-плечевого отдела, укрепляет мышцы спины, позволяет снизить нагрузку на суставы ног на 10–20 % по сравнению с обычной ходьбой, улучшает настроение, устойчивость к стрессам, снижает раздражительность, регулирует работу ЦНС. Ходьба с палками поддерживает в тонусе все основные группы мышц. Энергетическая

стоимость финской ходьбы, за счет включения в работу 90 % мышц всего тела, выше на 50 %, чем при обычной ходьбе, что эффективно используется в программе снижения и стабилизации массы тела, для лечения ожирения и метаболического синдрома. Занятия финской ходьбой на свежем воздухе положительно воздействуют на работу всех систем организма. Финская ходьба позволяет улучшить осанку. Данные научных исследований говорят о том, что по сравнению с обычной ходьбой при ходьбе с палками повышается тренировочное воздействие на организм мужчин и женщин любого возраста, и при любом состоянии здоровья. Занятия финской ходьбой позволяют поддерживать здоровье дыхательной и сердечно-сосудистой систем даже при скорости передвижения чуть ниже той, с которой большинство людей просто ходят. Однако при ходьбе с палками человек не всегда ощущает ту нагрузку, с которой он идет.

Следует отметить, что исследования, посвященные воздействию финской ходьбы на показатели здоровья лиц старшей возрастной группы, немногочисленны, в то время как общие преимущества занятий финской ходьбой делают ее потенциально оптимальным видом физической активности для пожилых людей. Практически отсутствуют и исследования, посвященные влиянию финской ходьбы на психоэмоциональные параметры здоровья, адаптационные свойства, уровень социализации, показатели качества жизни пожилых людей. Следовательно, проведение таких исследований способствовало бы разработке и дальнейшему внедрению в гериатрическую практику программ обучения основам финской ходьбы, а также рекомендаций по проведению занятий по финской ходьбе для лиц старшей возрастной группы, что позволило бы достичь более высоких показателей физической активности среди пожилых людей.

Литература

1. Владимиров О. А., Владимирова Н. И., Ежов В. В. и др. Лечебная дозированная ходьба как новая современная форма ЛФК в санаторно-курортных условиях: Методические рекомендации. Киев, 2011. С.19.
2. Гаврилов Д. Н., Малинин В. В., Савенко М. А. Двигательная активность людей зрелого возраста // В сб.: Пожилой человек в современном мире. СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008. С. 256.
3. Anttila M., Holopainen T., Jokinen S. Polewalking and the effect of regular 12-week polewalking exercise on neck and shoulder symptoms, the mobility of the cervical and thoracic spine and aerobic capacity // Coll. hlth care profess. 1999. Vol. 5. P. 127–130.
4. Baatile J., Langbein W., Weaver F. et al. Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease // J. Rehabil. Res. Dev. 2000. Vol. 37. № 5. P. 529–534.

5. Church T. S., Earnest C. P., Morss G. M. Field testing of physiological responses associated with Nordic Walking // Res. Quart. Exerc. Sports. 2002. Vol. 73. № 3. P. 296–300.
6. Collins E. G., Langbein W. E., Orebaugh C. et al. Pole striding exercise and vitamin E for management of peripheral vascular disease // Med. Sci. Sports Exerc. 2003. Vol. 35. № 3. P. 384–393.
7. Collins E. G., Langbein W. E., Orebaugh C. et al. Cardiovascular training effect associated with polestriding exercise in patients with peripheral arterial disease // J. Cardiovasc. Nurs. 2005. Vol. 20. № 3. P. 177–185.
8. Eijkeren van F. J., Reijmers R. S., Kleinveld M. J. et al. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2008. Vol. 23. № 15. P. 2239–2243.
9. Figueiredo S., Finch L., Jiali M. et al. Nordic walking for geriatric rehabilitation: a randomized pilot trial // Physiother. Can. 2010. Vol. 62 (Suppl. 1). P. 1–54.
10. Fritz B., Rombach S., Godau J. et al. The influence of Nordic Walking training on sit-to-stand transfer in Parkinson patients // Gait Posture. 2011. Vol. 34. № 2. P. 234–238.
11. Fritz T., Caidahl K., Krook A. et al. Effects of Nordic walking on cardiovascular risk factors in overweight individuals with type 2 diabetes, impaired or normal glucose tolerance // Diabetes Metab. Res. Rev. 2012. Vol. 12. P. 238–240.
12. Kantaneva M. Original Nordic Pole Walking. Pad-centre. P. 230–275.
13. Karvonen E., Mörsky T., Tolppala M., Varis S. The effects of stick walking on neck and shoulder pain in office workers // Mik. Polytech. Mikkeli. 2001. Vol. 19. P. 112–119.
14. Kleindienst F. I., Michel K. J., Schwarz J., Krabbe B. Comparison of kinematic and kinetic parameters between the locomotion patterns in Nordic walking, walking and running // Sportverletz Sportschaden. 2006. Vol. 20. № 1. P. 25–30.
15. Kressig R. W., Wolf S. L., Sattin R. W. Associations of demographic, functional and behavioral characteristics with activity related fear of falling among older adults transitioning to frailty // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. P. 56–62.
16. Kukkonen-Harjula K., Hiilloskorpi H., Mänttari A. et al. Self-guided brisk walking training with or without poles: a randomized-controlled trial in middle-aged women // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2007. Vol. 17. № 4. P. 316–323.
17. Mikalacki M., Cokorilo N., Katić R. Effect of Nordic walking on functional ability and blood pressure in elderly women // Coll. Antropol. 2011. Vol. 35. № 3. P. 889–894.
18. Morss G. M., Church T. S., Earnest C. P. Field test comparing the metabolic cost of normal walking versus walking with Nordic Walking // Med. Sci. Sports Exerc. 2001. Vol. 33. № 5. P. 23.
19. Nischwitz M., Meier G. R., Dieterle C. et al. Nordic Walking bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 // Diabetol. Stoffwechsel. 2006. P. 1–A335.
20. Parkatti T., Wacker P., Andrews N. Functional capacity from Nordic Walking among elderly people // Sem. Uni. Jyväskylä. 2002. Vol. 38. P. 442–445.
21. Parkkari J., Kannus P., Natri A. et al. Active living and Injury Risk // Int. J. Sports Med. 2004. Vol. 25. № 3. P. 209–216.
22. Porcari J. P., Hendrickson T. L., Walter P. R. et al. The physiological responses to walking with and without Power Poles on treadmill exercise // Res. Quart. Exerc. Sports. 1997. Vol. 68. № 2. P. 161–166.
23. Press Release POP/952 13 March 2007 - UN – Department of Public Information, News and Media Division. – New York, 2007.
24. Reuter I., Mehnert S., Leone P. et al. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and Nordic walking on Parkinson's disease // J. Aging Res. 2011. Vol. 12. P. 130–141.
25. Schöttler M., Kuhn W., Frey A. Nordic Walking – Eine moderne alltagstaugliche form der Prävention? // Phys. Rehab. Kur. Med. 2005. Vol. 15. P. 1334–1339.
26. Sprod L. K., Drum S. N., Bentz A. T. et al. The effects of walking poles on shoulder function in breast cancer survivors // Integrative Cancer Ther. 2005. Vol. 4. № 4. P. 287–293.
27. Venojärvi M., Wasenius N., Manderöos S. et al. Nordic walking decreased circulating chemerin and leptin concentrations in middle-aged men with impaired glucose regulation // Ann. Med. 2012. Vol. 25. P. 389–392.
28. Walter P. R., Porcari J. P., Brice G., Terry L. Acute responses to using walking poles in patients with coronary artery disease // J. Cardiopulm. Rehab. 1996. Vol. 16. № 4. P. 245–250.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 2. P. 388–393

E. Yu. Kachan

NORDIC WALKING: THE PROSPECTS OF IMPROVING THE QUALITY OF LIFE IN THE ELDERLY

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., Saint Petersburg 197110;

e-mail: ms.e.kachan@gmail.com

The article represents a review of foreign studies of positive effect on health and quality of life of such a new physical activity as Nordic walking. Advantages of Nordic walking for health make this activity very promising for further studies in the group of elderly people and its introduction into the geriatric practice to make elderly people more physically active, to promote healthy life style and proper attitude towards health.

Key words: physical activity, quality of life, Nordic walking, the elderly

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.**