

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2013
Том
Vol. 26

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

10-летие Мадридского плана

Механизмы старения

Профилактика преждевременного
старения

Патогенез и терапия заболеваний
у пожилых

Медико-социальная помощь



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, № 4

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)	V.S. Myakotnykh	(Ekaterinburg)
A.V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	M.A. Paltsev	(Moscow)
A.L. Ariev	(St. Petersburg)	I.G. Popovich	(St. Petersburg)
V.V. Bezrukov	(Kiev)	K.I. Prashayeu	(Belgorod)
M. Davidovich	(Beograd)	S.I.S. Rattan	(Aarhus)
M.I. Davydov	(Moscow)	G.S. Roth	(Baltimore)
C. Francheschi	(Bologna)	V.N. Shabalin	(Moscow)
N.K. Gorshunova	(Kursk)	V.P. Skulachev	(Moscow)
A.N. Il'nitski	(Polotsk, Belarus)	G.A. Sofronov	(St. Petersburg)
V.T. Ivanov	(Moscow)	J. Troisi	(Malta)
N.N. Kipshidze	(Tbilisi)	J. Vijg	(San Antonio)
T.B.L. Kirkwood	(Newcastle)	M.I. Voevoda	(Novosibirsk)
V.K. Koltover	(Chernogolovka)	R. Weindruch	(Madison)
O.V. Korkushko	(Kiev)	T. von Zglinicki	(Newcastle)
E.A. Korneva	(St. Petersburg)	O.G. Yakovlev	(Samara)
G.P. Kotelnikov	(Samara)	A.I. Yashin	(Durham)
I.M. Kvetnoy	(St. Petersburg)		
A.I. Martynov	(Moscow)		

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

St. PETERSBURG • 2013

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 6, № 4

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

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2013. Т. 26. № 4. 202 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 10.09.2013 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 25,25.

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

© Успехи геронтологии, 2013

© Геронтологическое общество, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Сидоренко А. В., Михайлова О. Н. Осуществление Мадридского международного плана действий по проблемам старения в странах СНГ: первые 10 лет	585	<i>Sidorenko A. V., Mikhailova O. N.</i> Implementation of the Madrid International Plan of Action on Aging in the CIS countries: the first 10 years
Никоноров Ю. М., Беньковская Г. В. Механизмы поддержания полиморфизма по продолжительности жизни в лабораторных линиях комнатной мухи	594	<i>Nikonorov Yu. M., Benkovskaya G. V.</i> Mechanisms of life span polymorphism maintenance in the house fly laboratory strains
Ямшанов В. А. Возрастные аспекты воздействия геомагнитного поля на человека	601	<i>Yamshanov V. A.</i> The age aspects of geomagnetic field action on the human
Чуров А. В. Регуляторные Т-клетки и старение организма	603	<i>Churov A. V.</i> Regulatory T cells and aging
Седов Е. В., Линькова Н. С., Козлов К. Л., Кветная Т. В., Коновалов С. С. Буккальный эпителий как объект оценки биологи- ческого возраста и темпа старения организма	610	<i>Sedov E. V., Linkova N. S., Kozlov K. L., Kvetnaia T. V., Konovalov S. S.</i> Buccal epithelium as an object for testing of biological age and the speed of aging
Бернадотт А., Михельсон В. М., Спивак И. М., Рыжак Г. А. Влияние возраста доноров на способность их клеток к репарации ДНК путем гомологической рекомбинации	614	<i>Bernadotte A., Mikhelson V. M., Spivak I. M., Ryzhak G. A.</i> The influence of age of donors on the ability of cells to homologous recombination DNA repair
Маслюков П. М., Корзина М. Б., Порсева В. В., Быстрова Е. Ю., Ноздрачев А. Д. Возрастные изменения нейрохимических особенностей сенсорных нейронов	620	<i>Masliukov P. M., Korzina M. B., Porseva V. V., Bystrova E. Yu., Nozdrachev A. D.</i> Age-dependent changes of neurochemical properties of sensory neurons
Вайсман Н. Я., Фёдоров В. И., Немова Е. Ф., Николаев Н. А. Выживаемость и продолжительность жизни <i>Drosophila melanogaster</i> после воздействия терагерцовым излучением	631	<i>Weisman N. Ya., Fedorov V. I., Nemova E. F., Nikolaev N. A.</i> Survival and life span of <i>Drosophila melanogaster</i> in response to terahertz radiation
Вайсерман А. М., Коляда А. К., Забуга О. Г. Влияние ограничения питания в период развития на экспрессию ассоциированных с продолжитель- ностью жизни генов у <i>Drosophila melanogaster</i>	638	<i>Vaiserman A. M., Koljada A. K., Zabuga O. G.</i> Effect of dietary restriction during development on the level of expression of longevity-associated genes in <i>Drosophila melanogaster</i>
Куликов А. В., Архипова Л. В., Куликов Д. А., Смирнова Г. Н., Куликова П. А. Увеличение средней и максимальной продолжительности жизни за счет трансплантации аллогенных клеток тимуса в переднюю камеру глаза животных	643	<i>Kulikov A. V., Arkhipova L. V., Kulikov D. A., Smirnova G. N., Kulikova P. A.</i> The increase of the average and maximum span of life by the allogenic thymic cells transplanta- tion in the animals' anterior chamber of eye
Солонин Ю. Г., Бойко Е. Р., Марков А. Л. Возрастная динамика функциональных показателей у мужчин в Заполярье	647	<i>Solonin Yu. G., Bojko E. R., Markov A. L.</i> Age dynamics of functional parameters in men in the Polar region
Яскевич Р. А., Деревянных Е. В., [Поликарпов Л. С.], Гоголашвили Н. Г., Таптыгина Е. В., Давыдов Е. Л., Козлов Е. В. Оценка качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадaptации к новым климатическим условиям	652	<i>Yaskevich R. A., Derevyannikh E. V., [Polikarpov L. S.], Gogolashvili N. G., Taptygina E. V., Davidov E. L., Kozlov E. V.</i> Estimation the quality of life in elderly migrants of the Far North in the period of readaptation to new climatic conditions

Ракитянская И. А., Рябов С. И., Азанчевская С. В., Рябова Т. С., Ал-Барбары К., Гурков А. С., Попова В. Б.

Роль интратенальной продукции *TNF-α* в развитии гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений ткани у пожилых больных с диабетической нефропатией

Белозёрова Л. М.

Оценка биологического возраста по компьютерной электроэнцефалографии

Умнов Р. С., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х.

Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста: обзор литературы

Чесноков А. А., Арьев А. Л., Арьева Г. Т.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст-индуцированная нефропатия в гериатрии
Часть III. Контраст-индуцированная нефропатия в гериатрии (прогноз, профилактика и ассоциация с мультиморбидностью и хронической болезнью почек)

Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Михайлов С. С., Шишкевич А. Н., Олексюк И. Б.

Особенности применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при разных вариантах гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста

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

Лечение больных пожилого и старческого возраста, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом

Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Заплутанов В. А., Хайрутдинов Д. Р.

Структура и динамика психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией, на фоне коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста

Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Заплутанов В. А.

Особенности психофармакотерапевтической коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста

Давыдов Е. Л., Капитонов В. Ф., Харьков Е. И., Капитонов Ф. В., Попов А. А.

Социально-экономические и медико-организационные проблемы оказания скорой и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (по данным социологического мониторинга)

658 *Rakityanskaya I. A., Ryabov S. I., Azanchevskaya S. V., Ryabova T. S., Al-Barbari K., Gurkov A. S., Popova V. B.*

Role of intrarenal product *TNF-α* in the development of glomerular and tubulointerstitial tissues changes in elderly patients with diabetic nephropathy

666 *Belozzerova L. M.*

Biological age estimation by means of electroencephalography

671 *Umnov R. S., Linkova N. S., Khavinson V. Kh.*

Neuroprotective effects of peptides bioregulators in people of various age

679 *Chesnokov A. A., Arieiev A. L., Arieieva G. T.*

Percutaneous transluminal coronary angioplasty, X-ray contrast researches and contrast-induced nephropathy in geriatrics
Part III. Contrast-induced nephropathy in geriatrics (forecast, prevention and association with the multimorbid pathology and chronic kidney disease)

685 *Khubulava G. G., Kozlov K. L., Mikhailov S. S., Shishkevich A. N., Olexuk I. B.*

Features of antiagregant and anticoagulant therapy at a hybrid revascularization of a myocardium in elderly and senile patients

689 *Myakotnykh V. S., Tretyakov V. V., Borovkova T. A.*

Treatment of elderly and senile patients suffering from benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis

696 *Belov V. G., Parfyonov Yu. A., Zaplutanov V. A., Khayrutdinov D. R.*

The structure of psychopathology associated with addictive disorders, against alcohol addiction and the possibility of it's neurometabolic correction in the elderly

702 *Belov V. G., Parfyonov Yu. A., Zaplutanov V. A.*

Features of psychopharmacotherapeutic correction of alcohol dependence in the elderly

707 *Davidov E. L., Kapitonov V. Ph., Harkov E. I., Kapitonov Ph. V., Popov A. A.*

Socio-economic and health organizational problems of emergency and out-patient care for elderly and senile patients with arterial hypertension (according to the sociological monitoring)

<p><i>Иванов А. С., Богдасьева Н. И., Самсонов В. В., Иорданишвили А. К.</i> Медико-социальный и психосоматический статус геронтостоматологических больных</p>	714	<p><i>Ivanov A. S., Bogdasheva N. I., Samsonov V. V., Iordanishvili A. K.</i> Medico-social and psychosomatic status of gerontostomatologic patients</p>
<p><i>Введенская Е. С.</i> Объем амбулаторно-поликлинической помощи больным старше трудоспособного возраста, страдающим злокачественными новообразованиями, в последний год жизни</p>	717	<p><i>Vvedenskaia E. S.</i> Outpatient care for elderly cancer patients during the last year of life</p>
<p><i>Шайдаков Е. В., Хавинсон В. Х., Булатов В. Л., Сонькин И. Н., Росуховский Д. А., Илюхин Е. А., Григорян А. Г., Царёв О. И.</i> Эндовенозная лазерная облитерация и комбинированная флебэктомия в лечении варикозной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	721	<p><i>Shaidakov E. V., Khavinson V. Kh., Bulatov V. L., Sonkin I. N., Rosuhovsky D. A., Ilukhin E. A., Grigorian A. G., Tsarev O. I.</i> Endovenous laser obliteration and combined phlebectomy for treatment of varicose veins in elderly and senile patients</p>
<p><i>Арьева Г. Т., Рыжак Г. А., Ариев А. Л.</i> Сопоставительный анализ объективного соматостоматологического статуса у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и их сверстников</p>	728	<p><i>Arieva G. T., Ryzhak G. A., Ariev A. L.</i> The comparative analysis of the medico-social characteristics and objective somato-stomatology status in the patients who have worried at children's age the siege of Leningrad and their contemporaries</p>
<p><i>Арьева Г. Т.</i> Индексные показатели качества стоматологического здоровья в гериатрии</p>	735	<p><i>Arieva G. T.</i> Indicators of the oral health quality of life in geriatrics</p>
<p><i>Кантемирова Р. К., Фидарова З. Д., Сердюков С. В., Хавинсон В. Х., Чиритсо М. М.</i> Особенности ограничения жизнедеятельности лиц пожилого возраста с ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда</p>	741	<p><i>Kantemirova R. K., Fidarova Z. D., Serdyukov S. V., Khavinson V. Kh., Chiritso M. M.</i> Features of living activity limitations of elderly people with heart ischemic disease after surgical myocardial revascularization</p>
<p><i>Кантемирова Р. К.</i> Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пенсионного возраста по обращаемости в Бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга</p>	749	<p><i>Kantemirova R. K.</i> Analysis of disability resulting from cardiovascular disease patients of retirement age uptake bureau of medical and social examination in Saint-Petersburg</p>
<p><i>Габинский Я. Л., Шимкевич А. М.</i> Особенности реперфузионной терапии у пациентов старческого возраста при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST и сниженной функцией почек</p>	756	<p><i>Gabinskiy J. L., Shimkevich A. M.</i> Features of reperfusion therapy in old patients at acute coronary syndrome with segment ST elevation and moderately reduced kidney function</p>
<p><i>Альтман Д. Ш., Давыдова Е. В., Галанова С. К., Кочеткова Н. Г., Макарова Л. Д.</i> Способ криотерапевтической коррекции при преждевременном старении и проницаемости гематоэнцефалического барьера у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга</p>	762	<p><i>Altman D. Sh., Davydova E. V., Galanova S. K., Kochetkova N. G., Makarova L. D.</i> The method of cryotherapeutic correction for premature aging and permeability of the blood-brain barrier in Afghanistan veterans with initial manifestations of insufficient blood supply to the brain</p>
<p><i>Цурко В. В., Михальский А. И.</i> Статистический анализ связи рака и сопутствующих заболеваний</p>	766	<p><i>Tsurko V. V., Michalski A. I.</i> Statistic analysis of links between cancer and associated diseases</p>
<p>Авторский указатель к тому 26 (№ 1–4)</p>	775	<p>Authors index to Vol. 26 (№ 1–4)</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. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	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</i> , <i>IgD</i> , <i>IgE</i> , <i>IgG</i> , <i>IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>NYHA</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>

Исправления к выпуску № 3, т. 26, 2013 г.

В статье В. Н. Анисимова и Г. М. Жаринова «Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий» (стр. 405–416) название столбца 3 таблиц 1–7 читать: «**Число наблюдений**».

Статья В. А. Куприяновой, А. Г. Захарчука, С. В. Жеребцова, И. М. Спивак, Д. Л. Спивака «Результаты факторного анализа взаимосвязи социально-демографических и клинико-функциональных показателей с вероятностью выявления возраст-ассоциированных заболеваний в популяции Северо-Запада России» (стр. 405–416) — **Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 12-06-00189-а, и НШ-3318.2010.4.**

А. В. Сидоренко¹, О. Н. Михайлова²

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ МАДРИДСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ПЛАНА ДЕЙСТВИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ СТАРЕНИЯ В СТРАНАХ СНГ: ПЕРВЫЕ 10 ЛЕТ

¹ Европейский центр социальных исследований и политики, Австрия, Вена, Берггассе 17; e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

В этой статье представлены и обсуждаются данные о мерах правительств стран Содружества независимых государств и Грузии (СНГ+) в области старения. В качестве временной и содержательной основы для анализа государственной политики в области старения избран процесс осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения (ММПДС); этот процесс охватывает десятилетний период с 2002 по 2012 г. Изложение материала начинается с краткого обзора демографической ситуации в странах СНГ+, находящейся на разных этапах перехода к стареющему обществу. Статья завершается перечнем задач по выполнению ММПДС на третьем этапе его осуществления — с 2013 по 2017 г.

Ключевые слова: Мадридский международный план действий по проблемам старения, Содружество независимых государств, государственная политика, региональные стратегии, демографическое старение

Мадридский международный план действий по проблемам старения в европейском контексте

В 2012 г. исполнилось 30 лет со времени проведения I Всемирной ассамблеи ООН по старению, которая проходила в Вене (Австрия) и утвердила Венский международный план действий по проблемам старения [12], определявший политику в области старения на международном и национальном уровнях в период с 1982 по 2002 г. Двадцать лет спустя после Венской ассамблеи, в Мадриде (Испания) состоялась II Всемирная ассамблея по старению, принявшая Мадридский международный план действий по проблемам старения (ММПДС), осуществление которого продолжается вот уже 10 лет [10].

ММПДС содержит более 200 рекомендаций, сформулированных в трёх приоритетных направлениях: *пожилые люди и развитие общества;*

здоровье и благосостояние в пожилом возрасте; и условия, способствующие и поддерживающие индивидуальное развитие человека в течение всей его жизни. Несмотря на детальный характер рекомендаций, содержащихся в ММПДС, он является не сводом обязательных предписаний, а стратегией, призванной способствовать разработке мер государственной политики в области старения в конкретных условиях каждого государства. Осуществлению глобального документа ММПДС способствуют региональные стратегии, — они разработаны в разное время для каждого из пяти регионов ООН*. Ни сам ММПДС, ни его региональные стратегии не являются документами, о выполнении которых страны-члены ООН обязаны отчитываться перед международным сообществом. Более того, в системе ООН не существует механизма для мониторинга выполнения международных документов по вопросам старения, в отличие от «юридически обязывающих» документов, таких, например, как Конвенция о правах инвалидов [3]. Тем не менее, после принятия ММПДС были согласованы подходы к наблюдению за ходом его осуществления [9]. Основные элементы этих подходов таковы:

- обзор и оценку осуществления ММПДС проводят *периодически*, каждые 5 лет;
- каждый пятилетний обзор проходит в рамках заранее утверждённой *темы*;
- обзор и оценку осуществляют по восходящей (по принципу «снизу вверх»): от местного уровня, через национальный, затем региональный и вплоть

* Дальнейшую информацию о региональных стратегиях для осуществления ММПДС можно найти на Интернет-странице Программы ООН по старению: <http://social.un.org/index/Ageing/MadridPlanofActionanditsImplementation/RegionalImplementationStrategiesoftheMIPAA.aspx>

до глобального, который завершается на очередной сессии *Комиссии социального развития (ООН)*.

В рамках этой статьи интерес представляет региональная стратегия осуществления (РСО) ММПДС для региона Европейской экономической комиссии ООН (ЕЭК ООН) [11]. В регион ЕЭК ООН входит 56 государств: кроме стран СНГ и Грузии, все страны Европы, Турция, Израиль, а также страны Северной Америки — Канада и США.

РСО для ЕЭК ООН была принята на Конференции на уровне министров по проблемам старения, которая состоялась в сентябре 2002 г. в Берлине (Германия) — спустя 5 мес после II Всемирной ассамблеи в Мадриде. РСО для ЕЭК ООН основывается на положениях и рекомендациях ММПДС, однако её структура отлична от глобального мадридского плана: она состоит из десяти обязательств (*табл. 1*), принятых государствами-членами этой региональной комиссии [10].

В этой статье мы сосредоточились на анализе выполнения ММПДС на общенациональном уровне. Основным источником информации для нас послужили национальные доклады, которые правительства стран СНГ+ региона представили в секретариат региональной комиссии ЕЭК ООН. Оценка осуществления ММПДС в регионе ЕЭК

ООН, так же как и на глобальном уровне, проходила дважды: в 2007 г., через 5 лет после принятия ММПДС, и в 2012 г., спустя 10 лет от начала его осуществления.

Особенности демографического старения в странах СНГ+

Страны СНГ+ находятся на разных стадиях демографического перехода. Так, по доле населения в возрасте 60 лет и старше в 2009 г. Украина занимала 27-е место, а Россия — 44-е место среди 196 стран мира. В том же году по этому показателю Кыргызстан занимал 107-е, Узбекистан — 121-е, Туркменистан — 126-е, а Таджикистан — 156-е место [13].

По показателю медианного возраста населения, Украина в 2011 году входила в группу тридцати «старейших» стран мира, Россия заняла 40-е место, в то время как Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан были среди сотни самых «молодых» стран мира (*рис. 1*).

Таким образом, по этим двум показателям страны СНГ+ занимают весьма обширное пространство в последовательности стран мира, находящихся на разных стадиях демографического перехода: от Японии — страны с самыми высокими показателями доли населения в возрасте 60 лет и старше (29,7 % в 2009 г.) и медианного возраста

Таблица 1

Обязательства РСО ММПДС для региона ЕЭК ООН

Обязательство 1	Обеспечить органичное отражение проблем старения во всех областях политики с тем, чтобы привести общество и экономику в гармонию с демографическими сдвигами и построить доступное общество для всех возрастов
Обязательство 2	Обеспечивать полную интеграцию и участие пожилых людей в жизни общества
Обязательство 3	Содействовать равноправному и устойчивому экономическому развитию в ответ на проблемы старения
Обязательство 4	Скорректировать системы социальной защиты с учетом демографических изменений и их социальных и экономических последствий
Обязательство 5	Обеспечить рынкам рабочей силы возможность реагировать на экономические и социальные последствия старения населения
Обязательство 6	Содействовать непрерывному обучению и приспособлять систему образования к меняющимся экономическим, социальным и демографическим условиям
Обязательство 7	Добиваться обеспечения качества жизни в любом возрасте и сохранения самостоятельности, включая здоровье и благосостояние
Обязательство 8	Учитывать гендерные факторы в стареющем обществе
Обязательство 9	Оказывать поддержку семьям, ухаживающим за пожилыми людьми, и укреплять солидарность между разными поколениями и в рамках каждого поколения
Обязательство 10	Содействовать выполнению региональной стратегии осуществления с помощью регионального сотрудничества

Источник: Региональная стратегия осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения, 2002 год; http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/_docs/ece/2002/ECE_AC23_2002_2_Rev6_r.pdf

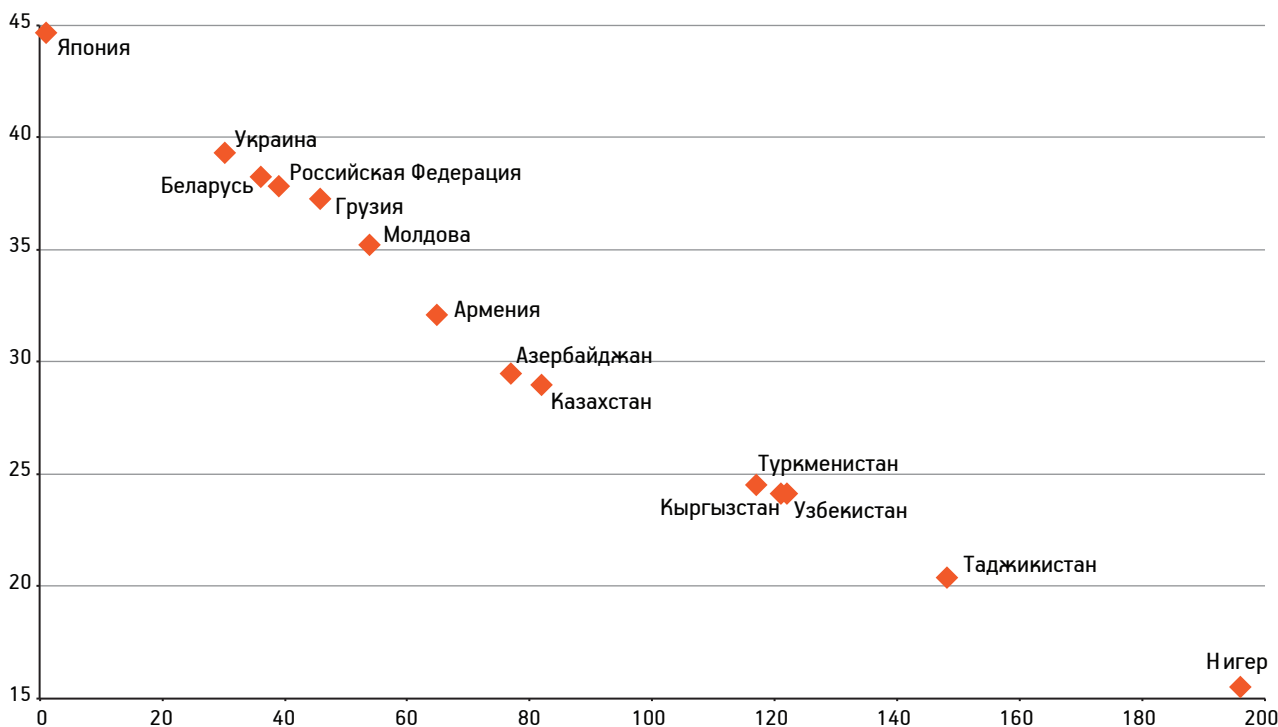


Рис. 1. Ранжирование стран СНГ+ по медианному возрасту, 2011 г.

Источник: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2011):
World Population Prospects: The 2010 Revision. New York

(Updated: 4 May 2011) http://esa.un.org/unpd/wpp/Sorting-Tables/tab-sorting_ageing.htm

(44,7 года в 2011 г.) — до Катара, в котором относительное число людей 60 лет и старше составляло в 2009 г. 1,9 %, и Нигера — страны с самым низким медианным возрастом населения (15,5 года в 2011 г.).

Демографический показатель ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) косвенно свидетельствует о качестве жизни в данной стране и в этой связи является одним из компонентов для вычисления индекса человеческого развития [6], характеризующего уровень гуманитарного и социального прогресса общества. Низкая продолжительность жизни и высокая смертность в странах СНГ+ по сравнению с развитыми странами мира многократно анализировались в научной литературе [2, 7, 8].

Показатели общей (для мужчин и женщин) ОПЖ при рождении (ООПЖР) в странах СНГ+ существенно ниже, чем в социально и экономически более развитых странах, например в странах Западной Европы (рис. 2). Так, в 2005–2010 гг. общая (для мужчин и женщин) ООПЖР в Армении — стране с самыми высокими этими показателями (73,7 года) в СНГ+ — на 6,6 года меньше, чем в странах Западной Европы (80,3 года), и на 5,7 года меньше, чем в Люксембурге —

западноевропейской стране с наименьшим этим показателем (79,4 года). Разность величин ООПЖР в Туркменистане (64,6 года — самый низкий показатель в СНГ+) и странах Западной Европы составляла в 2005–2010 гг. 15,7 года. Ещё более значительно различаются показатели ОПЖР у мужчин в странах СНГ+ и Западной Европы. Разность между самым высоким этим показателем в СНГ+ (67,2 года — в Армении) и Западной Европе (77,4 года) равнялась в 2005–2010 гг. 10,2 года, а между самым низким показателем СНГ+ (60,6 года — в Туркменистане) и Западной Европе — 16,8 года.

Страны СНГ+ имеют разную возрастную структуру населения (рис. 3), что обусловлено, главным образом, разными уровнями рождаемости. Наибольшее относительное число детей (возраст 0–14 лет) в 2010 г. находилось в среднеазиатских странах СНГ+: Таджикистане (37 %), Кыргызстане (30 %), Туркменистане (29,2 %) и Узбекистане (29,4 %), а наименьшее — на Украине (14,2 %), Беларуси и Российской Федерации (по 15 %). Соответствующий показатель для стран Западной Европы в 2010 г. равнялся 15,8 %; при этом его самое высокое значение было во Франции (18,4 %), а самое низкое — в Германии (13,5 %).

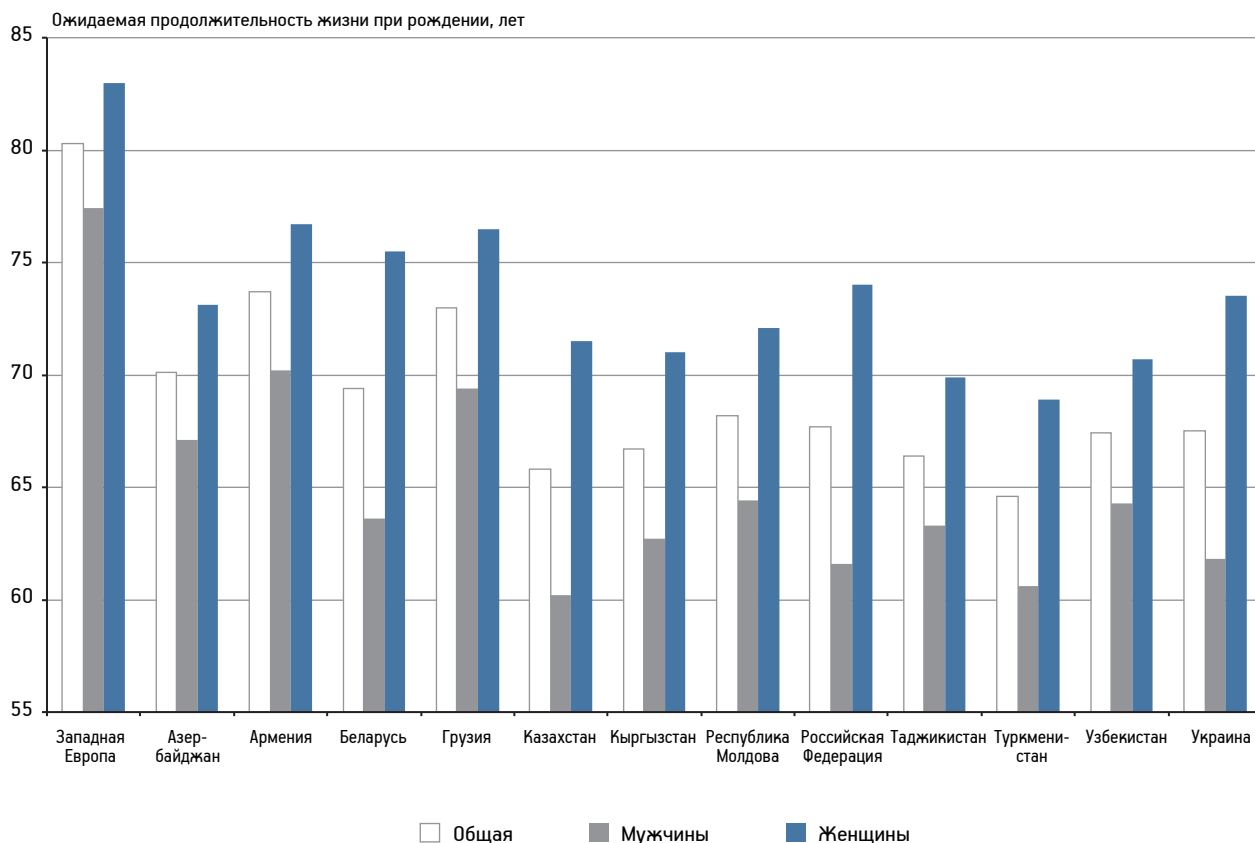


Рис. 2. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в странах СНГ+ и субрегионе Западной Европы, 2010 г.

Источник: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2010 Revision; <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>

Примечание. Страны Западной Европы: Австрия, Бельгия, Германия, Лихтенштейн, Люксембург, Монако, Нидерланды, Франция, Швейцария. Источник: Статистический отдел ООН, Composition of macro geographical (continental) regions, geographical sub-regions, and selected economic and other groupings; <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm#europe>

Относительное число лиц 65 лет и старше в 2010 г. было среди стран СНГ+ самым большим на Украине (15,5%), за которой следовали Грузия (14,3%), Беларусь (13,6%) и Российская Федерация (12,8%). Усреднённый показатель для стран Западной Европы составлял 18,3%; он был самым высоким в Германии (20,4%) и самым низким — в Люксембурге (13,9%).

Детей и лиц старше 65 лет в демографической и социально-экономической литературе зачастую относят к категории населения «нетрудоспособного возраста», а соответственно, лиц 15–64 лет — к категории «трудоспособного возраста». Абсолютные и относительные «размеры» этой категории населения учитывают при составлении финансовых и экономических прогнозов, в том числе прогнозов касательно состояния (стабильности) пенсионных систем. В структуре населения стран СНГ наибольшие относительные размеры категории лиц трудоспособного возраста

имелись в 2010 г. в Азербайджане (72,6%), за которым следовали Российская Федерация (72,2%) и Республика Молдова (72,1%), а наименьшие — в Таджикистане (59,5%), Кыргызстане (65,6%) и Узбекистане (66,2%). В Западной Европе эта категория населения в 2010 г. составляла 65,9%; самые высокие соответствующие показатели были в Люксембурге (68,4%), а самые низкие — во Франции (64,8%). Интересно, что относительные размеры населения «нетрудоспособного возраста» в столь несхожих по многим другим параметрам странах Средней Азии и Западной Европы весьма близки, однако возрастная структура этой категории населения в этих двух группах стран различна: в среднеазиатских странах среди населения нетрудоспособного возраста преобладают дети, а в Западной Европе — лица старше 65 лет.

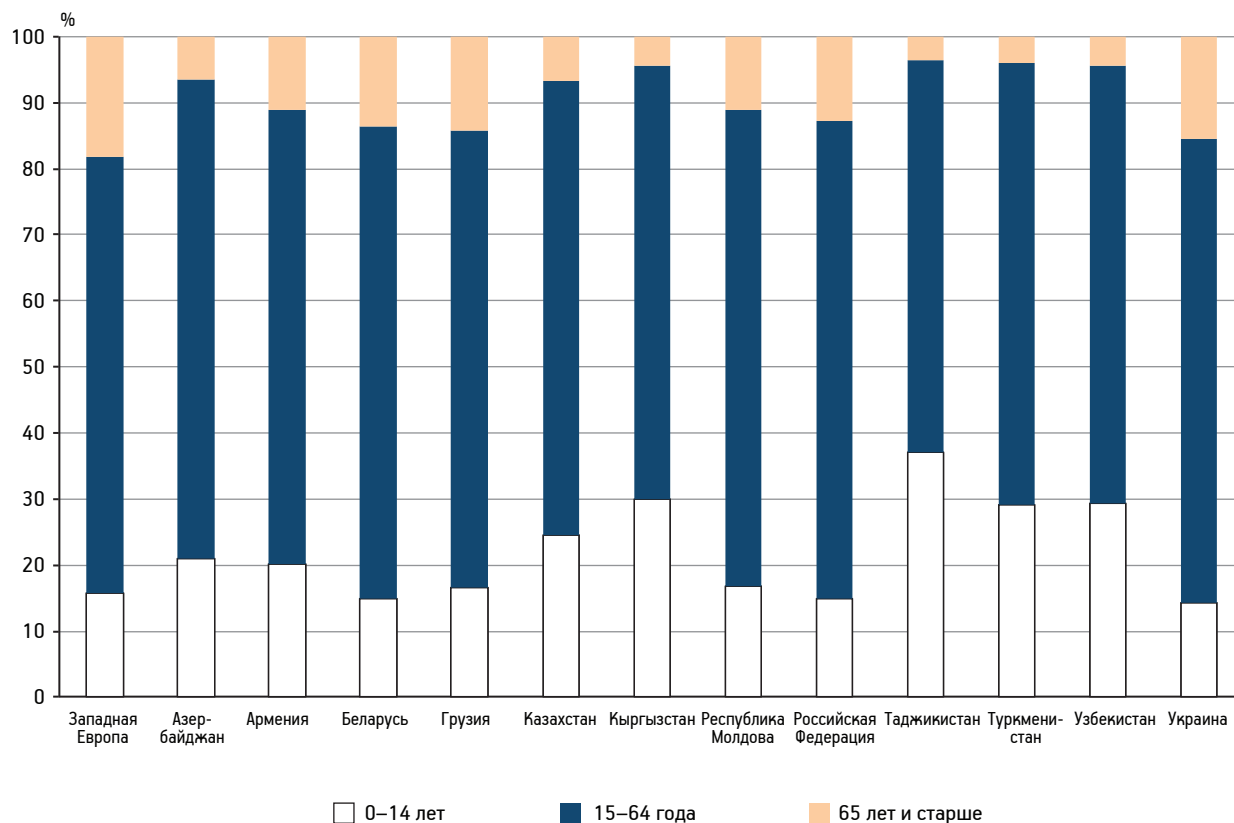


Рис. 3. Возрастная структура населения в странах СНГ+ и Западной Европы, 2010 г.

Источник: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, *World Population Prospects: The 2010 Revision*; <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>

Вопросы старения в государственной политике в области народонаселения в странах СНГ+

Разная возрастная структура населения предполагает различия в целях и содержании государственной политики в области народонаселения. Вместе с тем, правительства стран СНГ+ единодушны в признании приоритетности вопросов старения в своих государственных программах по народонаселению. Такой вывод основан на взглядах, которые правительства стран СНГ изложили в ответах на вопросник Отдела ООН по народонаселению. Данный вопросник является основным инструментом продолжающегося глобального мониторинга направлений и целей государственной политики в области народонаселения [14].

В ходе опроса 2007 г., который пришёлся на первый цикл осуществления ММПДС (2002–2007 гг.), 8 из 12 стран СНГ+ заявили о высоком уровне озабоченности вопросами старения народонаселения в своих странах (табл. 2); две страны (Кыргызстан и Республика Молдова) декларировали низкий уровень озабоченности; правительства Таджикистана и Туркменистана на соответствующий

вопрос не ответили. Правительства четырёх стран (Азербайджан, Беларусь, Казахстан и Российская Федерация) декларировали высокий уровень озабоченности в связи с численностью населения «работоспособного возраста» в своих странах; правительства ещё четырёх стран (Армения, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан) декларировали низкий уровень озабоченности, правительство Украины заявило об отсутствии озабоченности. Правительства 11 стран СНГ+ посчитали уровень ООПЖР неприемлемым; Армения признала соответствующий показатель приемлемым. Отметим, что к 2007 г. в Армении был достигнут самый высокий уровень ООПЖР среди стран СНГ+ — 72 года.

Опрос 2011 г. выявил сходную озабоченность вопросами старения (см. табл. 2): вновь восемь правительств декларировали высокий уровень озабоченности этими вопросами, при этом Республика Молдова «повысила» свой уровень озабоченности — с низкого до высокого, а Узбекистан понизил — с высокого до низкого. Таджикистан и Туркменистан заявили о низком уровне озабоченности.

Взгляды правительств стран СНГ+ на некоторые аспекты демографического старения (2007 и 2011 гг.)

Страна	Год опроса	Демографический аспект		
		старение населения (уровень озабоченности)	ожидаемая продолжительность жизни при рождении	численность населения «работоспособного возраста» (уровень озабоченности)
Азербайджан	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий*</i>
Армения	2007	Высокий	Приемлема	<i>Низкий</i>
	2011	Высокий	Приемлема	Высокий*
Беларусь	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
Грузия	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	–
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий*
Казахстан	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий*</i>
Кыргызстан	2007	<i>Низкий</i>	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий</i>
	2011	<i>Низкий</i>	<i>Неприемлема</i>	Высокий*
Республика Молдова	2007	<i>Низкий</i>	<i>Неприемлема</i>	–
	2011	Высокий*	<i>Неприемлема</i>	Высокий*
Российская Федерация	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий
Таджикистан	2007	–	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий</i>
	2011	<i>Низкий*</i>	<i>Неприемлема</i>	Высокий*
Туркменистан	2007	–	<i>Неприемлема</i>	–
	2011	<i>Низкий*</i>	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий*</i>
Узбекистан	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	<i>Низкий</i>
	2011	<i>Низкий*</i>	Приемлема*	Высокий*
Украина	2007	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Отсутствие озабоченности
	2011	Высокий	<i>Неприемлема</i>	Высокий*

Примечание. Прочерк — мнение не представлено; * изменение мнения за период 2007–2011 гг.

Источники: World Population Policies 2007. Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations, New York 2008; World Population Policies 2011. Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations, New York, 2011; <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/policy/world-population-policies-2011.shtml#>

Гораздо большее, чем в 2007 г., число стран (9) заявили о высоком уровне озабоченности численностью населения «работоспособного возраста». При этом правительства Армении, Кыргызстана, Таджикистана и Узбекистана, которые в 2007 г. декларировали низкий уровень озабоченности, в 2011 г. декларировали высокий уровень; такое же мнение выразили правительства Грузии и Республики Молдова, в 2007 г. вовсе не ответившие на соответствующий вопрос. Правительство Украины также поменяло своё мнение: отсутствие озабоченности в 2007 г. сменилось в 2011 г. высоким уровнем озабоченности.

Что касается ООПЖР, то в 2011 г. 10 стран СНГ+ посчитали его неприемлемым, и только две страны приемлемым — Армения и Узбекистан. В 2011 г., как и в 2007 г., в Армении уровень ООПЖР был самым высоким среди стран СНГ+ — он достиг 73,7 года, тогда как в Узбекистане соответствующий показатель равнялся 67,4 года и был ниже, чем в большинстве стран этой группы, однако превышал показатели других стран среднеазиатского субрегиона: Кыргызстана (66,7 года), Таджикистана (66,4 года), Казахстана (65,8 года) и Туркменистана — страны с самым низким уровнем ООПЖР (64,6 года) в группе СНГ+ в 2011 г.

Осуществление ММПДС в странах СНГ+: сферы национальной политики в области старения

В ходе первого обзора и оценки осуществления ММПДС (2007 г.) шесть стран СНГ+ представили в секретариат ООН свои национальные доклады о ходе осуществления ММПДС: Азербайджан, Армения, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация и Узбекистан [4]. Доклады для второго обзора и оценки осуществления ММПДС (2012 г.) представили семь стран СНГ+: Азербайджан, Армения, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан и Украина [5].

На основании анализа представленных докладов можно составить картину основных сфер деятельности правительств стран СНГ+ по осуществлению РСО ММПДС (табл. 3). Перечень таких направлений включает следующие: здоровье и медицинское обслуживание; социальная защита; социальные услуги; участие в жизни общества; защита прав и противодискриминационные меры; уход, включая долговременный уход; социально-культурные потребности; безопасная и доступная среда проживания.

В течение первых 10 лет осуществления ММПДС ведущими сферами деятельности правительств стран СНГ+ были здравоохранение и социальная защита; последняя сфера включала деятельность по реформированию систем пенсионного обеспечения. Меры, соответствующие этим двум сферам, были упомянуты правительствами суммарно 11 государств в 2007 и 2012 гг. Следующей ведущей сферой государственных мер в области старения были социальные услуги, — эта сфера была упомянута правительствами 10 государств. Программы, направленные на поощрение участия лиц пожилого возраста в жизни общества, предпринимались правительствами восьми государств. Правительства семи государств осуществляли меры в правовой области, включая меры по предотвращению дискриминации по возрасту. Остальные три сферы были упомянуты правительствами шести государств.

Материалы национальных докладов по осуществлению ММПДС не позволяют сравнить масштабы и глубину предпринимаемых мер в разных странах, а также оценить эффект осуществляемых программ как на индивидуальном (изменения качества жизни), так и на общенациональном уровне. Представляется, что содержание основных мер, предпринятых в первый (2002–2007 гг.)

Таблица 3

Сферы деятельности правительств стран СНГ+ в области старения (2007 и 2012 гг.)

Сфера деятельности	2007 г.		2012 г.	
	число стран	страны	число стран	страны
Здоровье и медицинское обслуживание	6	Армения, Беларусь, Азербайджан, Беларусь, Молдова, Российская Федерация	5	Армения, Беларусь, Молдова, Российская Федерация, Украина
Социальная защита	5	Армения, Азербайджан, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация	6	Армения, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Украина
Социальные услуги	4	Азербайджан, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация	6	Армения, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Украина
Участие в жизни общества	5	Армения, Азербайджан, Беларусь, Республика Молдова, Российская Федерация	3	Армения, Беларусь, Российская Федерация
Права, противодискриминационные меры	4	Азербайджан, Республика Молдова, Российская Федерация, Узбекистан	3	Армения, Республика Молдова, Украина
Уход, включая долговременный уход	2	Армения, Российская Федерация	4	Армения, Республика Молдова, Таджикистан, Украина
Социально-культурные потребности	2	Азербайджан, Армения	4	Армения, Республика Молдова, Российская Федерация, Украина
Безопасная и доступная среда проживания	2	Армения, Узбекистан	4	Армения, Беларусь, Республика Молдова, Украина

Источник: национальные доклады по осуществлению ЕЭКООНРСО/ММПДС; ЕЭКООН 2007–2013; <http://www.unecsc.org/population-unit/areas-of-work/ageing/ageing/mipaa-ris/country-reports.html>

и второй (2008–2012 гг.) циклы осуществления РСО/ММПДС, практически совпадают. Вместе с тем, в условиях продолжающегося финансово-экономического кризиса страны субрегиона СНГ+ особое внимание в ходе второго цикла уделяли устойчивости и финансовой стабильности систем социальной защиты, а также медицинского и социального обслуживания населения пожилого возраста. Весьма затруднительно оценить, в какой мере государственные программы в области старения пострадали в результате сокращения финансирования, вызванного кризисом, который не обошёл страны СНГ+. Прояснить эти вопросы можно было бы с помощью независимого мониторинга политики и программ в области старения, однако представленные правительственные доклады не позволяют идентифицировать наличие соответствующих учреждений и процедур в странах СНГ+.

Дальнейшие задачи по осуществлению ММПДС

В 2013 г. начался третий пятилетний цикл осуществления ММПДС. На Региональной конференции на уровне министров по проблемам старения, проходившей в Вене (Австрия) в сентябре 2012 г., были подведены итоги осуществления ММПДС в 2008–2012 гг. в регионе ЕЭК ООН. Помимо подведения итогов предыдущего пятилетия, участники Конференции сформулировали основные задачи по осуществлению ММПДС в регионе на период 2013–2017 гг. [1]. Таких задач всего четыре:

- 1) поощрение более длительной трудовой жизни и поддержание работоспособности;
- 2) поощрение участия, недискриминации и социальной интеграции пожилых людей;
- 3) поощрение и охрана достоинства, здоровья и независимости в пожилом возрасте;
- 4) обеспечение и укрепление солидарности между поколениями.

Для каждой задачи предложены также меры, необходимые для её решения. Формулировка первой задачи отражает общую обеспокоенность государств продолжающимся кризисом, в условиях которого поддержание финансовой стабильности, в том числе и стабильности пенсионных систем, представляется неотложной проблемой. Одним из универсальных путей решения этой проблемы многим правительствам видится более длительное пребывание работников старшего возраста, в том

числе лиц пенсионного возраста, на рынке труда. Предлагаемые меры могут быть объединены в три группы. Первая группа включает меры поощрения более длительной занятости лиц пред- и пенсионного возраста путём предоставления разных финансовых льгот (например, льготного налогообложения дополнительных доходов). Вторая группа включает меры, направленные на повышение «конкурентоспособности» работников старшего возраста путём, например, введения гибкого рабочего графика, физической адаптации рабочего места к индивидуальным потребностям, а также обучения и переподготовки. Наконец, третья группа предполагает осуществление программ, способствующих здоровому и активному долголетию. Таким образом, содержание первой задачи состоит в создании стимулов для увеличения продолжительности трудовой деятельности, причём такие стимулы должны соответствовать потребностям и желаниям человека.

Суть второй задачи состоит в обеспечении интеграции людей пожилого возраста в разные сферы деятельности общества — политическую, социальную, экономическую, культурную и пр. Спектр необходимых мер включает, в первую очередь, борьбу с дискриминацией по полу и возрасту, в том числе антидискриминационные меры в сфере занятости; программы преодоления бедности; обеспечение доступа к ресурсам и услугам, необходимым для удовлетворения потребностей человека на разных этапах его жизни, включая состояния инвалидности.

Меры для осуществления третьей задачи призваны создать условия для здоровой, независимой и достойной жизни в пожилом возрасте. Речь идёт о профилактике хронических неинфекционных заболеваний и пропаганде здорового образа жизни; о совершенствовании методов диагностики и лечения заболеваний, а также о расширении и улучшении услуг и социальной помощи, в том числе услуг по долговременному уходу. Содержание действий для выполнения четвертой задачи удачно сформулировано в одной из предполагаемых мер: *разработка и осуществление социально ответственных, финансово обоснованных и устойчивых стратегий, охватывающих потребности, возможности и чаяния нынешнего и будущих поколений при поощрении равных возможностей для их самоопределения.*

Представляется, что многие из предложенных на Венской конференции задач и соответствующих мер будут полезны при разработке и осуществлении программ в области старения в странах СНГ+.

Литература

1. Венское заявление министров 2012 г. Создание общества для людей всех возрастов: содействие повышению качества жизни и активной старости (ECE/AC.30/2012/3). Конференция на уровне министров по проблемам старения, Вена, 19 и 20 сентября 2012 г. Европейская экономическая комиссия, ООН, 2012.
2. Вишнеvский А. Г. Незавершенная демографическая модернизация в России. SPERO, № 10, Весна–лето, 2009. С. 55–82.
3. Конвенция о правах инвалидов и факультативный протокол. Организация объединённых наций, Нью-Йорк, 2006.
4. 2007 Country reports on implementation of UNECE RIS/MIPAA. UNECE, Geneva, 2007. http://www.unece.org/pau/age/mica2007/country_reports_2007.html
5. 2012 Country reports on implementation of UNECE RIS/MIPAA. UNECE, Geneva, 2012. http://www.unece.org/pau/age/mica2011/country_reports_2012.html
6. Human Development Report 1990. United Nations Development Programme. New York; Oxford. Oxford University Press, 1990.
7. Khavinson V. Kh., Mikhailova O. N. Health and Aging in Russia // In: Global Health and Global Aging / Ed. by: M. Robinson et al. AARP Foundation, Jossey-Bass, USA, 2007. P. 226–237.
8. Shkolnikov V. M., Cornia G. A., Leon D. A. et al. (1998). Causes of the Russian Mortality Crisis: Evidence and Interpretations. *World Development* 26, P. 1995–2011.
9. Sidorenko A. World Policies on Aging and the United Nations // In: Global Health and Global Aging / Ed. by: M. Robinson et al. Jossey-Bass, San Francisco, 2007. P. 3–14.
10. Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Ageing. United Nations, New York, 2003.
11. The Regional Implementation Strategy for the Madrid International Plan of Action on Aging 2002. ECE/AC.23/2002/2/Rev.6. United Nations Economic Commission for Europe, Geneva, Switzerland, 2002.
12. Vienna International Plan of Action on Aging. World Assembly on Aging. United Nations, New York, USA, 1982.
13. World Population Ageing 2009. United Nations, New York, 2009.
14. World Population Policies 2011. United Nations, New York, 2011.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 585–593

A. V. Sidorenko¹, O. N. Mikhailova²IMPLEMENTATION OF THE MADRID INTERNATIONAL PLAN OF ACTION ON AGING
IN THE CIS COUNTRIES: THE FIRST 10 YEARS

¹ European Centre for Social Welfare Policy and Research, Austria, Vienna, Berggasse 17; e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

In this article the information on policy action on aging in the CIS countries and Georgia (CIS+) are presented and discussed. The process of implementation of the Madrid International Plan of Action on Aging (MIPAA) from 2002 through 2012 is chosen as a framework for analyzing the government policy on ageing. The article begins with a concise overview of the demographic situation in the CIS+ countries, which belong to various stages of demographic transition. In its concluding part, the article presents the policy goals for implementing MIPAA during its third implementation cycle (2013–2017).

Key words: Madrid International Plan of Action on Aging, CIS countries, State policies, Regional strategies, demographic aging

Ю. М. Никоноров, Г. В. Беньковская

МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В ЛАБОРАТОРНЫХ ЛИНИЯХ КОМНАТНОЙ МУХИ*

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bengal2@yandex.ru

Ассортативность спаривания и повышенная изменчивость в результате геномного стресса, вызванного отбором, являются основными компонентами механизма сохранения внутривидового полиморфизма. Существенный вклад в повышение изменчивости генома, спровоцированное инбридингом, может внести активизация его мобильных элементов. В качестве критерия для оценки стабильности генома использовано определение числа копий ДНК транспозона *Hermes* в соматических тканях *Musca domestica* на всех этапах онтогенеза в линиях, различающихся по продолжительности жизни.

Ключевые слова: лабораторные популяции, *Musca domestica*, транспозон *Hermes*, продолжительность жизни

Продолжительность жизни — комплексный признак, и сроки массовой репродукции, также определяемые комплексом генов, обнаруживают тесную связь с продолжительностью жизни [18, 19]. Отбор по фенотипам, различающимся по срокам массовой репродукции, может привести к дивергенции по продолжительности жизни аналогично тому, как различаются виды по жизненным стратегиям — короткоживущие, плодовые *r*-стратеги и долгоживущие, устойчивые ко многим неблагоприятным воздействиям, но сравнительно малоплодовые *K*-стратеги [8, 9]. Однако отбор в сформировавшихся популяциях, как природных, так и лабораторных, неизбежно вызывает реакцию, направленную на компенсацию последствий и сохранение популяционного равновесия [10]. Как удалось установить при долговременной селекции в лабораторных линиях комнатной мухи *Musca domestica* L. на устойчивость к стрессорным воздействиям разных типов, резкое снижение внутривидового полиморфизма, прямо связанное с отбором, после 10–12 поколений сменялось постепенным увеличением числа внутривидовых

групп и восстановлением уровня внутривидового полиморфизма [1]. В связи с этим, основной задачей нашей работы выступает анализ результатов селекции лабораторных линий комнатной мухи по показателям продолжительности жизни и срокам репродукции и выяснение роли механизмов, способствующих поддержанию внутривидового полиморфизма. Начиная отбор на раннее или позднее репродуктивное усилие и продолжительность жизни в линиях комнатной мухи, мы предполагали, что в основе селекции в противоположных направлениях могут лежать одни и те же механизмы, обусловленные нестабильностью генома. Выбрав в качестве маркера нестабильности число копий ДНК транспозона *Hermes*, обнаруженного в природных популяциях вида [16, 17], мы выясняли, как связана эта характеристика с продолжительностью жизни имаго.

Материалы и методы

Исходным объектом для начала экспериментов стала лабораторная популяция комнатной мухи *S*, производная от линии *Cooper* [2, 3]. Условия стандартные (+ 20...26 °С, освещение с периодом 12:12), линия с 2007 г. существует в объеме 1 500–2 000 особей, поколения содержатся дискретно.

В результате отбора на раннее и позднее репродуктивное усилие за прошедшие годы путем массовой селекции созданы гетерогенные линии Sh_{gen} и L_{gen} , насчитывающие, соответственно, 70 и 40 поколений. Линии достоверно различаются по продолжительности жизни: в 30-м поколении максимальная продолжительность жизни в линии Sh_{gen} не превышала 42 сут, тогда как для линии L_{gen} максимальная продолжительность жизни имаго составляла 67 сут. На основе этих линий путем

* Работа поддержана грантами РФФИ № 12-04-01450-а и 11-04-97005-р_поволжье_а.

индивидуального отбора (потомство от одной пары особей) созданы инбредные линии *Sh28* и *L2*. Максимальная продолжительность жизни в 30-м поколении для них составляла, соответственно, 38 и 68 сут.

Оценку влияния родительских генотипов на продолжительность жизни потомства проводили в серии реципрокных скрещиваний между виргинными самками *Sh28* и самцами *L2*, самками *L2* и самцами *Sh28*. Серия состояла из трех независимых экспериментов. В каждом эксперименте сравнивали продолжительность жизни имаго потомства *F1* в четырех вариантах (по 50 особей родительского поколения в повторности — 25 самок и 25 самцов): самки и самцы *Sh28*, самки и самцы *L2*, самки *Sh28* × самцы *L2*, самки *L2* × самцы *Sh28*.

В ходе экспериментов определяли число копий генов транспозона *Hermes*, а также содержание митохондриальной и рибосомальной ДНК в соматических тканях имаго, личинок в содержимом пупариев линий *Sh28* и *L2* и исходной линии *S* с использованием ПЦР в режиме реального времени — ПЦР-РВ [15]. В экспериментах использовали индивидуально выделенную ДНК (36–40 особей из каждой линии). Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции с применением протеиназы *K* [12]. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей интеркалирующий краситель SYBR Green I, в пробирках объемом 0,2 мл на термоциклере RotorGene6000 фирмы Corbett (Australia).

Размах изменчивости признаков оценивали, рассчитывая коэффициенты вариации *Cv* [6], достоверность различий определяли с использованием критериев Стьюдента и Фишера, взаимосвязь признаков оценивали, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона *r*. Статистическая и графическая обработка результатов проведена при помощи программ Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что качество исходного материала определяет успех селекции по отбираемым признакам. Лабораторная линия *S*, взятая нами для селекции, имеет высокий уровень полиморфизма. В ее составе удалось выделить не менее шести групп особей по характеру реакции на стрессорные воздействия. Доля их в структуре популяции варьирует [1]. В этой линии была обнаружена и дифференциация по таким показателям приспособ-

ленности, как продолжительность жизни и сроки массовой репродукции [4].

Это проявление подразделенности популяции значительно облегчило проведение наших экспериментов по выделению линий с разной продолжительностью жизни с применением селекции на раннее и позднее репродуктивное усилие, сопряженное, как было показано в работах других исследователей [18, 19], с продолжительностью жизни. Метод массового отбора позволил сохранить высокую жизнеспособность линий Sh_{gen} и L_{gen} . Показатели приспособленности (плодовитость, выживание потомства, время развития) на начальных этапах селекции между этими линиями, уже различающимися между собой по продолжительности жизни, не отличаются достоверно от исходной линии [3].

Для закрепления признака продолжительности жизни в селектируемых линиях проводили индивидуальный отбор. Результаты скрещивания в индивидуальных парах показали, что до 20-го поколения дожили только две линии — *Sh28* и *L2*. Эти линии поддерживаются вплоть до 50-го и 40-го поколения, соответственно.

Причиной такой низкой эффективности скрещивания может являться высокий уровень полиморфизма по иммунохимическим, физиологическим и генетическим параметрам, проявившийся в несовместимости партнеров и наличии генетического груза.

Причиной отсутствия потомства в некоторых парах (11 из 30 пар линии Sh_{gen} и 6 из 25 пар из линии L_{gen} , соответственно) могла быть стерильность одного или обоих партнеров либо их несовместимость. Линии, давшие мало жизнеспособное потомство, погибшее на ранних стадиях онтогенеза, по всей видимости, генетически отягощены.

Гибель потомства в последующих поколениях большинства пар предположительно является следствием того факта, что исходные генотипы в этих парах не могут сформировать полноценный генотип, способный в состоянии инбридинга поддерживать высокую жизнеспособность. При инбредном размножении выявляется эффект присутствия скрытых до того полуметальных мутаций и индуцируется появление новых мутаций из-за повышения нестабильности генома, проявляющегося в увеличении частоты внутри- и межхромосомных обменов и вспышках размножения мобильных элементов [5, 7].

Среди потомства селектируемых пар систематически выявляются группы особей с альтерна-

Доля альтернативных фенотипов в структуре линий комнатной мухи (средние величины для 10 поколений, длительность селекции — 30 поколений)

Линия	Прожившие менее 10 сут		Прожившие более 30 сут	
	самки	самцы	самки	самцы
Sh_{gen}	0,325±0,005	0,22±0,09	0,145±0,025	0,14±0,02
L_{gen}	0,145±0,065	0,165±0,08	0,535±0,035	0,75±0,25
$Sh28$	0,375±0,2	0,335±0,2	0,085±0,055	0,03±0,001
$L2$	0,295±0,11	0,09±0,03	0,225±0,2	0,305±0,13

Наследуемость признаков продолжительности жизни и плодовитости при реципрокном скрещивании имаго комнатной мухи из инбредных линий $Sh28$ и $L2$

Вариант	Продолжительность жизни в F1				Плодовитость яиц на одну самку	
	1-й эксперимент		2-й эксперимент		1-й эксперимент	2-й эксперимент
	Fem	Male	Fem	Male		
$Sh28 \times Sh28$	25,0±1,1	25,0±8,5	30,0±3,51	30,0±4,78	29,7	27,6
$L2 \times L2$	36,0±4,0	36,0±12,5	46,0±5,69	38,0±3,4	30,29	29,8
$Sh28 \times L2$	15,0±2,0	10,5 ±1,5	28,0±3,93	38±7,93	18,42	25,0
$L2 \times Sh28$	42,0±9,0	45,0±7,5	20,0±4,2	30,0±3,7	43,0	28,9

тивным фенотипом (долгоживущие в линиях Sh и короткоживущие в линиях L), табл. 1.

Сохранение этих фенотипов обеспечивается действием частотно-зависимого отбора, закономерностью которого может являться повышение ценности и генетического вклада редко встречающихся генотипов со снижением частоты их встречаемости при отборе против них [11].

Доказательства накопления генетических различий в процессе селекции между линиями Sh и L были получены уже в экспериментах по выявлению их устойчивости к инсектицидам, реакции на тепловой и световой стресс [2, 3]. Однако наиболее полно о подобных различиях свидетельствуют результаты реципрокных скрещиваний (табл. 2, 3).

Таблица 3

Показатели стабильности развития гибридного поколения при реципрокных скрещиваниях между линиями с разной продолжительностью жизни

Вариант скрещиваний	Потеря массы при метаморфозе, %	Коэффициент вариации продолжительности жизни имаго, %
$Sh 28 \times Sh 28$	11,2	19,5
$L2 \times L2$	2,2	9,52
$Sh 28 \times L2$	21,3	25,35
$L2 \times Sh 28$	7,5	22,03

В серии предварительных наблюдений мы выяснили, что в определении продолжительности жизни потомства играет значительную роль материнский эффект: чем выше была продолжительность жизни самок родительского поколения, тем выше была она в потомстве у особей обоих полов [2]. Проверка этого заключения в экспериментах с реципрокными скрещиваниями подтвердила значимость материнского влияния. Продолжительность жизни гибридного потомства в случае, когда в качестве материнской выступала линия $L2$, превышала таковую у имаго обеих родительских линий. В альтернативном варианте, когда в качестве материнской была выбрана линия $Sh28$, продолжительность жизни потомства оказалась ниже, чем в родительских линиях. Для варианта скрещивания самки $Sh28 \times$ самцы $L2$ наблюдается резкое снижение плодовитости по сравнению с обеими родительскими линиями. В варианте обратного скрещивания плодовитость сохранялась на уровне материнской линии. Еще одним проявлением материнского эффекта можно считать, по-видимому, нарушение стабильности развития гибридного потомства в варианте скрещивания $Sh28 \times L2$, что выразилось в повышении потерь массы при личиночно-куколичной трансформации по сравнению с особями из материнских линий и повышении вариабельности продолжительности жизни имаго

в поколении $F1$ для обоих вариантов скрещивания (см. табл. 3).

Эти результаты свидетельствуют об эффектах положительного либо отрицательного гетерозиса, наблюдаемого, чаще всего, при скрещиваниях между линиями со значительными генетическими различиями.

Наши линии не являются вполне гомогенными, о чем говорят результаты второго эксперимента: когда в качестве одного из родителей были взяты особи из линии $L2$ с альтернативным фенотипом, рано вылетевшие из пупариев, показатели оказались прямо противоположными. Эффект отрицательного гетерозиса проявился в наибольшей мере у гибридов $L2 \times Sh28$. В наших линиях, несомненно, присутствует доля особей с альтернативными фенотипами, что говорит о сохранении в них сбалансированного полиморфизма. Попытки провести гомогенизацию линий $Sh28$ и $L2$ с использованием индивидуального отбора внутри линии оказались безуспешными.

Неоднородность полученных нами линий может лежать в основе и наблюдаемого нами феномена периодических колебаний численных значений отбираемого признака в ряду поколений (рис. 1). Колебания продолжительности жизни во всех лабораторных линиях, как удалось установить при сопоставлении данных за весь период селекции, не носят случайного характера. Аппроксимация данных по зарегистрированным для всех поколений значениям минимальной и максимальной продолжительности жизни с помощью функции линейного фильтра (программа Excel 2003) позволила визуализировать эти колебания, имеющие вид осцилляций.

Как показал анализ данных для всех линий, амплитуда колебаний может значительно меняться, но период колебаний остается постоянным. В большинстве случаев колебания происходят через поколение. Процесс генерации таких осцилляций может иметь в своей основе взаимное влияние групп, со-

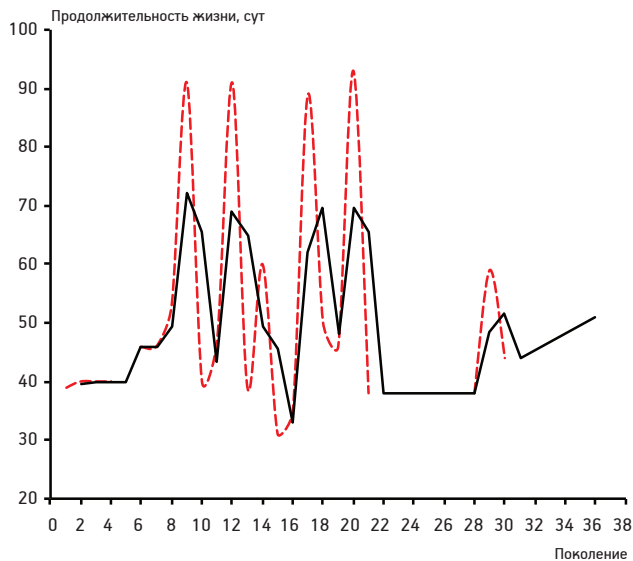


Рис. 1. Периодические колебания продолжительности жизни (минимальная продолжительность жизни имаго линии $L2$) в ходе селекции. Пунктир — сглаженные значения средних величин, сплошная линия — аппроксимация с помощью линейного фильтра

ставляющих популяцию, выражающееся в ассортативности и конкуренции.

Изменения продолжительности жизни гибридного поколения при рецiproчных скрещиваниях позволяют считать, что на эту характеристику существенно влияет материнский эффект. Может ли это означать, что наследование продолжительности жизни связано с цитоплазматической наследственностью? Роль митохондрий в энергообеспечении всех жизненных процессов очень велика, и любые отклонения от их нормального функционирования должны сказываться на интенсивности жизнедеятельности и, в конечном счете, на продолжительности жизни. Повышенное содержание мтДНК, видимо, можно считать проявлением усиленного биогенеза митохондрий. Косвенным показателем интенсивности процессов биогенеза митохондрий можно считать сравнительные данные по числу копий генов мтДНК (табл. 4).

Таблица 4

Изменение числа копий мтДНК в онтогенезе линий комнатной мухи (соматические ткани)

Стадия онтогенеза	Среднее число копий (коэффициент вариации, %)		
	S	$Sh28$	$L2$
Личинки III возраста	760,3 (22,9)	1374,2 (11,9)	711,7 (25,7)
Пупарии (1–2 сут)	334,3 (19,4)	365,8 (8,9)	281 (11,4)
Самки	1363,7 (36,6)	2963,1 (10,5)	1160 (19,4)
Самцы	885,3 (15,1)	2730,7 (28,6)	1005,3 (21,5)

Более высокое энергетическое обеспечение метаболических процессов у особей из линии *Sh28*, по всей видимости, определяет и более высокую скорость онтогенеза и создает предпосылки для ранней усиленной репродукции.

Сходные результаты были получены при определении числа копий генов рибосомальных РНК (рДНК). В линии *Sh28* по сравнению с линиями *L2* и *S*, так же как и в случае с мтДНК, повышено число копий рибосомальной ДНК (1448–1494 у самок и самцов *Sh28* по сравнению с 500–547 у самцов и самок из линий *L2* и *S*). Повышенная копийность генов рибосомальной ДНК позволяет быстро увеличить содержание рибосом в клетках, что обеспечивает высокий уровень белкового синтеза, необходимый для ускорения развития и интенсивного раннего размножения.

Отбор в лабораторных линиях комнатной мухи сопровождался также изменениями копийности транспозона *Hermes*, и мы попытались сопоставить эти данные с данными регистрации продолжительности жизни и других показателей приспособленности. Периодические колебания значений продолжительности жизни на протяжении 40 поколений селекции позволяют предположить, что существует постоянный источник изменчивости, индуцируемой отбором и процессами инбридинга в линиях. Мы задались следующим вопросом: можно ли считать источником этой изменчивости транспозиционную активность? Для оценки копийности транспозона *Hermes* мы выбрали линии *Sh28* и *L2*. Копийность транспозона в мышечных тканях торакса половозрелых имаго (возраст от 14 до 30 сут) с помощью ПЦР-РВ мы сравнили с аналогичными данными для линии *S*. Достоверных различий между самцами и самками внутри линий мы не обнаружили. Между линиями *L2* и *S* разница достоверная, но при этом разница между *Sh28* и *S* максимальная. Число копий транспозона, как показали данные нескольких серий экспериментов, может существенно изменяться на протяжении он-

тогенеза. В табл. 5 мы приводим результаты этих экспериментов.

Общей для всех линий закономерностью, обнаруженной нами, является снижение числа копий ДНК *Hermes* на стадии пупария. Резкое снижение копийности ДНК транспозона на стадии пупария может быть связано с происходящим лизисом мышечных тканей и полной деградацией содержащейся в соматических клетках хромосомной ДНК. Определяемый в этот момент показатель соответствует минимальному, «резидентному» числу копий ДНК транспозона, видимо, присутствующего в клетках зародышевого пути. Это число остается неизменным, вероятно, и в стволовых клетках, а все вариации в копийности ДНК транспозона происходят за счет его активности в клетках соматических тканей. Несмотря на продолжительную селекцию, различия в копийности ДНК транспозона на стадии пупария между линиями минимальны, что позволяет предполагать его относительную инертность в генеративных клетках.

Для обеих отбираемых линий *Sh28* и *L2* характерно более высокое содержание копий транспозона *Hermes* на стадии имаго. Различия между линиями на предыдущих стадиях онтогенеза не существенны. Увеличение копийности транспозона на имагинальной стадии в линии *Sh28* связано, по всей видимости, с ослаблением клеточного контроля в соматических тканях. Мы предполагаем, что распространение ДНК транспозона *Hermes* в геноме комнатной мухи, сопровождающееся увеличением его копийности, может осуществляться с использованием механизма транспозиции, который не нуждается в существовании промежуточной эписомной формы.

Механизм последующего размножения транспозонов в тканях имаго остается пока невыясненным, хотя мы позволили себе высказать предположение о существовании механизма, при котором старая копия остается на месте, причем в непосредственной близости к ней возникает большое

Таблица 5

Изменение числа копий транспозона *Hermes* в онтогенезе линий комнатной мухи (соматические ткани)

Стадия онтогенеза	Среднее число копий (коэффициент вариации, %)		
	<i>S</i>	<i>Sh28</i>	<i>L2</i>
Личинки III возраста	17,43 (22,9)	19,17 (20,11)	18,67 (8,6)
Пупарии (1–2 сут)	11,57 (16,7)	10,18 (8,7)	11,27 (8,2)
Самки	8,47 (28,9)	13,62(8,2)	9,97 (7,3)
Самцы	8,0 (14,0)	13,91 (8,6)	10,16 (9,6)

количество новых сайтов транспозиции. Подобное поведение транспозона *hobo*, напоминающее размножение ретротранспозонов, было обнаружено у *D. melanogaster* [5]. Авторами было высказано предположение, что эктопическая рекомбинация и инверсии на X-хромосоме являются защитными механизмами, включающимися в ответ на повышение количества *hobo*-элементов на X-хромосоме. Сходство этих результатов с нашими усиливается и тем фактом, что фенотипически повышение транспозиционной активности *hobo*-элементов у дрозофилы было связано со снижением жизнеспособности имаго. Близкие результаты были получены для трансгенных линий комара *Aedes aegypti* [14].

Делетирующий эффект, описанный ранее [13], характеризующийся потерей участков геномной ДНК между двумя близкими копиями транспозона, может стать одной из причин «мозаичности» участков ДНК, не кодирующих жизненно важные элементы генома.

На уровне демографических характеристик селективируемых линий повышенная активность транспозонов, по нашим предположениям, должна отражать (и одновременно может быть причиной) высокую изменчивость показателей продолжительности жизни. Мы сравнили коэффициенты вариации значений максимальной продолжительности жизни имаго, рассчитав средние значения для 8–10 поколений после 10-го и после 30-го поколения селекции во всех линиях, включая параллельные поколения линии *S* (рис. 2).

При расчете достоверности различий между приведенными значениями для исходной линии и селективируемых мы выявили во всех случаях существенную разницу на уровне значимости от 0,05 до 0,001. Несмотря на продолжающуюся селекцию, мы наблюдаем повышенный размах изменчивости не только в гетерогенных, но и в обеих гомогенизированных линиях.

Оценив корреляцию уровня изменчивости продолжительности жизни в линиях с копийностью транспозонов, мы обнаружили тесную связь этих показателей (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,992$) на уровне значимости 0,05. Высокое значение коэффициента детерминации ($d=0,984$) свидетельствует о том, что изменение числа копий транспозона если и не является определяющим в повышении изменчивости признака продолжительности жизни, то, по крайней мере, может считаться маркером процессов, ведущих к этому. Эти результаты дают нам основание для того, чтобы считать

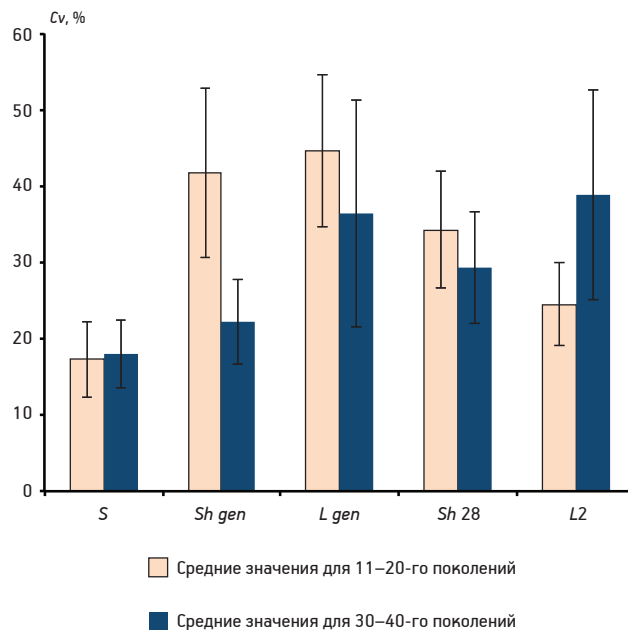


Рис. 2. Вариабельность показателя максимальной продолжительности жизни в линиях комнатной мухи, ее изменения в ходе селекции на пониженную и повышенную продолжительность жизни и сдвиг периода массового размножения

повышенную транспозиционную активность одним из источников изменчивости.

Заключение

В наших экспериментах по селекции на продолжительность жизни в лабораторных линиях комнатной мухи мы наблюдаем феномен «противодействия» избранному вектору селекции. Инициированные инбридингом процессы дестабилизации генома приводят к постоянному выщеплению в потомстве отбираемых линий особей с приближенным к исходному фенотипом. На уровне популяции эти фенотипы получают, по всей видимости, селекционное преимущество, что приводит к закреплению соответствующих генотипов в генофонде популяции, усложнению ее структуры за счет подразделенности и восстановлению практически исходных показателей даже при сохранении селекционного давления.

Активность мобильных элементов генома, выражающаяся в изменениях их копийности, может служить показателем его стабильности. В линиях, отбираемых на укороченную и увеличенную продолжительность жизни, мы наблюдаем повышенную активность транспозона *Hermes* в соматических тканях. В пупариях, большую часть тканей которых составляют слабо дифференциро-

ванные клетки, наблюдали минимальную копию ДНК транспозона как в исходной, так и в отбираемых линиях.

Увеличение числа копий транспозона в линии *Sh28*, характеризующейся ранней интенсивной репродукцией, мы связываем с более высокой метаболической активностью, следствием которой является повышенная интенсивность процессов репарации ДНК. В результате, транспозон получает возможность усиленного распространения за счет дополнительных способов размножения. Наша работа является попыткой сопоставления изменений интегрального признака продолжительности жизни, проявляющихся на популяционном уровне, с глубинными процессами, происходящими на уровне генома.

Литература

1. Беньковская Г. В. Стресс-реакция как механизм реализации адаптивного потенциала особей и популяций насекомых: Дис. докт. биол. наук. Уфа, 2008. С. 243–250.
2. Беньковская Г. В. Возможности и ограничения изменений продолжительности жизни в лабораторном эксперименте // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 442–446.
3. Беньковская Г. В., Мустафина Р. Ш. Выявление новой сцепленной с полом мутации ломкости крыльев (*fw*) у *Musca domestica* L. с зависимой от возраста экспрессивностью // Генетика. 2012. Т. 49. № 2. С. 266–269.
4. Беньковская Г. В., Соколянская М. П. Чувствительность к тепловому стрессу имаго комнатной мухи из лабораторных линий, селектированных инсектицидами и абиотическими факторами // Агрохимия. 2008. № 3. С. 52–57.
5. Коваленко Л. В., Захаренко Л. П., Волошина М. А. и др. Поведение транспозонов *hobo* и *P* в нестабильной линии yellow 2-717 *Drosophila melanogaster* и ее производных после скрещиваний с лабораторной линией // Генетика. 2006. Т. 42. № 6. С. 1–9.
6. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. С. 104–130.
7. Пасюкова Е. Г., Гвоздев В. А. Особенности распределения мобильных генетических элементов в хромосомах особей из природных популяций *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1986. Т. 22(12). С. 2813–2818.
8. Пианка Э. Эволюционная экология. М.: Мир, 1981.
9. Северцов А. С. Эволюционный стазис и прогрессивная эволюция // В сб.: Мат. конф. к 100-летию Гос. Дарвиновского музея. Современные проблемы биологической эволюции. М., 17–20 сентября, 2007. С. 70.
10. Скулачев В. П. Стратегии эволюции и кислород // Природа. 1998. № 1000. С. 11–15.
11. Шишкин М. А. Индивидуальное развитие и эволюционная теория // Эволюция и биоэкологические кризисы. М.: Наука, 1987. С. 76–124.
12. Aljanabi S. M., Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques // Nucleic Acid res. 1997. Vol. 25. Iss. 22. P. 4692–4693.
13. Charlesworth B., Charlesworth D. The population dynamics of transposable elements // Genet. Res. 1993. Vol. 42. P. 1–27.
14. Irvin N., Hoddle M. S., O'Brochta D. A. et al. Assessing fitness costs for transgenic *Aedes aegypti* expressing the GFP marker and transposase genes // PNAS. 2004. Vol. 101. № 3. P. 891–896.
15. Livak K. J., Schmittgen T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method // Methods. 2001. Vol. 25. P. 402–408.
16. O'Brochta D. A., Warren W. D., Saville K. J., Atkinson P. W. Hermes, a functional non-drosophilid insect gene vector from *Musca domestica* // Genetics. 1996. Vol. 142. P. 907–914.
17. O'Brochta D. A., Stosic C. D., Piliitt K. et al. Transpositionally active episomal *hAT* elements // BMC Molec. Biol. 2009. Vol. 10. P. 108–123.
18. Reed D. H., Bryant E. H. The evolution of senescence under curtailed life span in laboratory populations of *Musca domestica* (the housefly) // J. Heredity. 2000. Vol. 85. № 2. P. 115–121.
19. Reed D. H., Bryant E. H. Phenotypic correlations among fitness and its components in a population of the housefly // J. Evol. Biol. 2004. Vol. 17. № 4. P. 919–923.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 594–600

Yu. M. Nikonorov, G. V. Benkovskaya

MECHANISMS OF LIFE SPAN POLYMORPHISM MAINTENANCE IN THE HOUSE FLY LABORATORY STRAINS

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of RAS, 71 pr. Oktyabrya, Ufa 450054;

e-mail: bengal2@yandex.ru

Assortative mating and hypervariability as the result of genomic stress, caused by selection, appear the main components of the mechanism of intrapopulation polymorphism maintenance. Activation of genome transposable elements has contributed significantly to increasing of variability provoked by inbreeding. Copy number of transposone *Hermes* DNA evaluation in somatic tissues of *Musca domestica* individuals from the strains differ by the life span at all developmental stages used as the criterion of genome stability. Investigations funded by RFBR 12-04-01450-a and 11-04-97005-r_povolzhje_a.

Key words: laboratory populations, *Musca domestica*, transposone *Hermes*, life span

В. А. Ямшанов

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЧЕЛОВЕКА

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: crirr@peterlink.ru

Накапливается все больше данных о влиянии геомагнитного поля (ГМП) на здоровье человека. Однако возрастные аспекты воздействия ГМП на человека еще слабо изучены. Ранее нами было высказано предположение, что ГМП влияет на ход реакций с участием таких свободных радикалов в организме, как оксид азота. Показано, что с возрастом содержание оксида азота в аспирате у человека падает. Поскольку оксид азота является одним из факторов, нейтрализующих свободные радикалы, образующиеся в результате действия фоновой радиации, связанной с изменениями ГМП, то возможности организма ликвидировать последствия облучения с возрастом уменьшаются. Это приводит к накоплению мутаций в организме и ряду старческих заболеваний.

Ключевые слова: оксид азота, аспират, фоновое излучение, геомагнитное поле

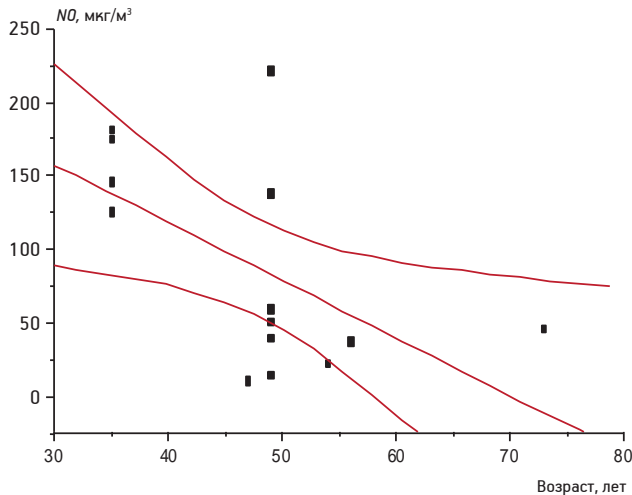
К настоящему времени накоплен значительный материал о влиянии геомагнитного поля (ГМП) на различные аспекты жизнедеятельности человека. К ним относятся повышение частоты инфарктов и инсультов во время магнитных бурь, повышенный травматизм в эти периоды, влияние на риск онкопатологии, метеочувствительность и т. д. [3, 5]. Вместе с тем, остается неясным вопрос — каким образом осуществляется это влияние на физиологические функции организма. Ранее нами было высказано предположение, что ГМП влияет на ход свободнорадикальных реакций с участием оксида азота [4–7]. С другой стороны, циркадианный ритм вариаций ГМП и связанные с ним изменения фонового гамма-излучения приводят к мысли, что оксид азота играет важную роль в нейтрализации свободных радикалов, образующихся в ходе естественного облучения организма [4]. Так как фоновое облучение является постоянным фактором окружающей среды, то эволюционно сложился механизм, устраняющий последствия такого облучения для организма с участием оксида азота и выработки мелатонина для нейтрализации его перепроизводства [6].

Задачей настоящей работы является анализ последствий для организма нарушения образования оксида азота под влиянием ГМП, в том числе возрастные аспекты.

Ранее нами было показано, что выработка оксида азота в организме (по содержанию этого агента в выдыхаемом воздухе) влияла на показатели САД и ДАД крови у людей [7]. Чем меньше было содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, а значит и в организме, тем выше давление крови у испытуемых. Однако содержание NO в выдыхаемом воздухе было связано с уровнем геомагнитной активности накануне измерений. При повышении ГМП-активности образование оксида азота в организме падало. Эти наблюдения объясняют, почему при геомагнитных бурях у многих людей повышается кровяное давление, что часто приводит к инсультам и инфарктам. Так как геомагнитная активность связана с уровнем радиации, которой подвергается организм, то для нейтрализации последствий облучения организм тратит на это образующийся оксид азота и, соответственно, его остается меньше для поддержания сосудистого тонуса. Как известно, в поддержании сосудистого тонуса непосредственно участвует оксид азота. Поэтому повышенный расход оксида азота в период магнитных возмущений приводит к тому, что на поддержание сосудистого тонуса его остается все меньше, а это, в свою очередь, приводит к повышению давления крови.

Материалы и методы

Изучение оксида азота в выдыхаемом воздухе у человека производили с помощью хемолуминесцентного детектора ТЕА-502 (Termo-Electron Corp., USA). Пробу воздуха вводили непосредственно в пиролизер прибора. В качестве стандарта использовали раствор *N*-нитрозодиметиламина известной концентрации. Всего были обследованы 13 человек обоих полов. Выяснилось, что при задержке дыхания на 20 с содержание оксида азота в воздухе увеличивалось в несколько раз. Источником NO являлась нитрит-редуктазная активность микрофлоры полости рта [7].



Снижение с возрастом содержания NO в выдыхаемом воздухе с задержкой дыхания ($p < 0,05$)

Результаты и обсуждение

Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у людей разного возраста показало, что с возрастом выработка оксида азота в организме падает (рисунки). Это означает, что с возрастом возможности организма для нейтрализации последствий облучения снижаются. Соответственно, создается благоприятный фон для повреждения генома. Ранее нами было показано, что риск онкопатологии и острого инфаркта миокарда связан с состоянием ГМП-активности в период внутриутробного развития [5].

С возрастом у многих людей повышается метеочувствительность, то есть зависимость организма от действия внешних факторов, в том числе и геомагнитной обстановки. Вероятно, это также связано со снижением продукции оксида азота в организме.

В работе [2] предполагается, что одним из механизмов гендерных различий в темпах старения может быть большая продукция оксида азота в женском организме. Более того, эти авторы считают, что оксид азота является одной из молекул «антистарения». Наши данные в целом подтверждают эту точку зрения. Действительно, мы наблюдаем,

что с возрастом содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе падало (см. рисунок).

Изучение циркадианного ритма геомагнитной активности и связанного с ним ритма фоновой радиации показало, что в утренние часы их уровень был минимальным [6]. Это означает, что в это время у человека наблюдается наименьший расход оксида азота в крови и, соответственно, низкое АД. К вечеру оно, как правило, повышается, так как увеличивается геомагнитная активность и расход оксида азота на нейтрализацию связанной с ГМП радиацией, которой подвергается организм человека.

У многих людей пожилого возраста наблюдаются нарушения сна. Оксид азота вследствие его сосудорасширяющего действия является естественным релаксантом. Снижение производства оксида азота в ночные часы у таких людей приводит к нарушению сна. Возможно, снижение выработки мелатонина у пожилых людей в ночные часы [1] является компенсационным механизмом, который позволяет в какой-то степени сбалансировать потери оксида азота на нейтрализацию последствий повышенного облучения в вечернее время [6].

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Барабаш Н. А., Кувшинов Д. Ю., Чичиленко М. В., Колесников А. О. Оксид азота и старение человека // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 256–259.
3. Бреус Т. К., Рапопорт С. И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты. М.: Сов. спорт, 2003.
4. Ямшанов В. А. Влияние циркадианных ритмов геомагнитного поля и фонового космического излучения на производство оксида азота в организме // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 405–408.
5. Ямшанов В. А. Болезни возраста, зависящие от состояния геомагнитного поля в период внутриутробного развития // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 554–556.
6. Ямшанов В. А., Кошелевский В. К. Влияние изменений геомагнитного поля на циркадианную активность эпифиза // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 382–385.
7. Ямшанов В. А., Кошелевский В. К. Влияние геомагнитных вариаций на образование окиси азота в выдыхаемом воздухе у человека // Биофизика. 2007. Т. 52. Вып. 4. С. 718–721.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 601–602

V. A. Yamshanov

THE AGE ASPECTS OF GEOMAGNETIC FIELD ACTION ON THE HUMAN

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: crirr@peterlink.ru

The quantity of information about the influence of geomagnetic field (GMF) on human health increases. However, the age aspects of such influence still are of little studied. Earlier we suggested that GMF influence on reactions with such free radicals as nitric oxide (NO). It was shown that the content of NO in-exhaled air falls with age. As NO is one of the factors neutralizing the action of free radicals during background radiation, the possibility of organism to eliminate the sequences with age falls. It drives to accumulation of mistakes in genome and elderly diseases.

Key words: nitric oxide, aspirate, background radiation, geomagnetic fields

А. В. Чуров

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА*

Институт биологии Карельского научного центра РАН, 185910 г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11; e-mail: achurou@yandex.ru

Регуляторные Т-клетки обладают иммуносупрессорной активностью и участвуют в поддержании гомеостаза. В обзоре приведены литературные данные о возрастных изменениях численности и функционирования Трег-клеток человека. Рассматриваются основные механизмы, обеспечивающие поддержание баланса Трег-клеток в процессе старения. Обсуждается возможная роль Трег-лимфоцитов в патогенезе некоторых заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, FOXP3, старение, онтогенез

Наблюдаемая общая тенденция к увеличению продолжительности жизни характерна для населения большинства развитых стран, что ведет к росту частоты возникновения заболеваний, ассоциированных с процессом старения. Возраст и связанное с ним старение является одним из факторов риска развития таких распространенных клинических состояний, как сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, онкологические патологии, инфекции. Несмотря на активные исследования, проблема старения по-прежнему остается одним из наименее понятных вопросов биологии организма человека.

Старение представляет собой комплексный процесс, вызываемый множеством факторов и сопровождаемый разнообразными физиологическими изменениями, включая постнатальное развитие и возрастные особенности функционирования иммунной системы. Со стороны иммунной системы в процессе старения наблюдают инволюцию тимуса [2], развитие хронического воспаления [15], снижение количества наивных Т-клеток [8], изменение функциональной активности отдельных популяций иммуноцитов [18, 28].

Особый интерес представляет собой популяция CD4⁺ Т-лимфоцитов супрессоров, которые участвуют в реализации одной из важнейших физиологических функций организма — регуляции иммунного ответа. Впервые регуляторные клетки

человека (Трег) были детально описаны в 2001 г. на основе более ранних исследований S. Sakaguchi и соавт., изучавших аутоиммунные заболевания у мышей. Оказалось, что Трег-клетки проявляют супрессорную активность по отношению к разным эффекторам иммунного ответа и способны ингибировать функции Т-лимфоцитов, В-клеток, натуральных киллеров, антигенпрезентирующих клеток [31]. Функциональная специализация Трег-клеток позволяет этой популяции контролировать разнообразные иммунные реакции и обеспечивать поддержание гомеостаза.

В ходе многочисленных исследований было показано, что некоторые аутоиммунные патологии, длительно персистирующие инфекции и онкологические заболевания сопровождаются нарушениями численности или функций Трег-клеток [14, 27, 29, 45, 46]. Поскольку частота этих заболеваний увеличивается с возрастом [4, 11, 35], представляет значительный интерес изучение функционального состояния популяции Трег-клеток в процессе старения.

Фенотип и идентификация Трег-клеток

В настоящее время для описания фенотипа Трег-клеток применяется широкий спектр мембранных и внутриклеточных молекул (табл. 1). Однако уровень экспрессии используемых сегодня маркеров Трег-клеток значительно варьирует в зависимости от стадии клеточного цикла, а также при изменениях функционального статуса лимфоцитов других популяций. Поэтому одной из главных проблем при исследовании физиологических функций Трег является отсутствие уникального маркера, позволяющего с высокой точностью идентифицировать эти клетки. По этой причине затруднено изучение Трег-клеток и их эффективное использование в клинической практике.

Для описания CD4⁺ Трег-клеток, как правило, применяют маркер CD25, который конститутивно

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-04-31526 мол_а.

экспрессируется на мембране и представляет собой α -цепь рецептора к *IL-2* [31]. Из числа всех $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов периферической крови человека, *T*рег представлены клетками с фенотипом $CD4^+CD25^{high}$, которые отличаются наиболее высокой экспрессией *CD25* и проявляют супрессорную активность. Уровень экспрессии *CD25* может возрастать и на нерегуляторных *T*-лимфоцитах при активации, что существенно ограничивает возможность практического использования этого маркера [31].

Одним из наиболее важных маркеров *T*рег-лимфоцитов считается транскрипционный фактор forkhead box P3, или FOXP3. Ген FOXP3 и его продукт, получивший название Scurfín, участвуют в регуляции дифференциации и функционирования *T*рег-клеток. Более того, для проявления супрессорной активности *T*рег-клеток необходима стабильная и высокая экспрессия этого гена. Одним из серьезных недостатков использования фактора FOXP3 в качестве маркера *T*рег-клеток является

его внутриклеточная локализация, что затрудняет его использование при изучении *T*рег-клеток *ex vivo* для установления их функциональных характеристик [31, 44].

Недавние исследования показали, что, в отличие от лимфоцитов, не обладающих супрессорной активностью, для FOXP3⁺ *T*рег-клеток характерна низкая экспрессия маркера *CD127* (α -цепь рецептора к *IL-7*) [23]. Обратная зависимость между экспрессией *CD127* и FOXP3⁺ позволяет типировать *T*рег-клетки, используя набор мембранных маркеров ($CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$) и не прибегая к трудоемким процедурам детекции FOXP3.

Однако FOXP3 и *CD127* нельзя в полной мере считать специфическими маркерами *T*рег-клеток, поскольку их экспрессия может существенно изменяться при активации *T*-лимфоцитов [31, 42]. Поэтому в настоящее время для иммунофенотипирования *T*рег-клеток используют комбинации маркеров *CD4*, *CD25*, *CD127* и FOXP3 с марке-

Таблица 1

Некоторые фенотипические маркеры *T*рег-клеток человека

Маркер	Локализация в клетке	Экспрессия в других <i>T</i> -клетках	Краткое описание и функции
<i>CD25^{high}</i>	Мембрана	<i>T</i> -эффекторы, клетки памяти	α -Цепь рецептора к <i>IL-2</i> , который необходим для пролиферации <i>T</i> рег [31]
FOXP3	Ядро	Активированные клетки	Транскрипционный фактор, необходим для развития и функционирования <i>T</i> рег [44]
<i>CD127^{low}</i>	Мембрана	Активированные клетки	α -Цепь рецептора к <i>IL-7</i> , его экспрессия снижена или полностью отсутствует на <i>T</i> рег [31]
<i>CD39</i>	Мембрана	<i>T</i> -клетки	Обеспечивает гидролиз АТФ и совместно с <i>CD73</i> способствует образованию аденозина, оказывающего супрессорное действие на <i>T</i> -клетки [26]
<i>CD45RO</i>	Мембрана	<i>T</i> -клетки памяти	Усиливает сигнал с ТКР и облегчает последующую активацию, позволяет выявить субпопуляции <i>CD45RO⁺</i> <i>T</i> рег и <i>CD45RO⁻</i> <i>T</i> рег [31]
<i>HLA-DR</i>	Мембрана	<i>T</i> -клетки	Антиген главного комплекса гистосовместимости II класса, позволяет типировать отдельные субпопуляции <i>T</i> рег [31]
<i>CTLA-4</i>	Мембрана и цитоплазма	Активированные клетки	Антиген цитотоксических <i>T</i> -лимфоцитов 4, регулирует супрессорную активность <i>T</i> рег [32]
<i>GITR</i>	Мембрана	<i>T</i> -эффекторы, клетки памяти	Индукцируемый глюкокортикоидами рецептор к <i>TNF</i> , в большом количестве экспрессируется на покоеющихся <i>T</i> рег-клетках [44]
<i>CD62L</i>	Мембрана	Наивные, активированные и центральные <i>T</i> -клетки памяти	<i>L</i> -Селектин, молекула клеточной адгезии, обеспечивает хоуминг клеток в лимфоузлы [31]
<i>TGF-β1</i>	Мембрана	<i>T</i> -клетки	Плейотропный иммунорегуляторный цитокин, регулирует функциональную активность <i>T</i> рег-клеток [22, 44]
GARP	Мембрана	В малых количествах на <i>T</i> -хелперах	Белок, содержащий повторы, богатые лейцином. Функция четко не определена, вероятно, увеличивает биодоступность и активацию <i>TGF-β</i> [43]
<i>Helios</i>	Ядро	<i>T</i> -клетки	Транскрипционный фактор, вероятно, регулирует экспрессию <i>IL-2</i> в <i>T</i> рег-клетках [37]

рами поздних стадий дифференциации и активации *T*-лимфоцитов (*CD62L*, *CD45RO*, *HLA-DR*, *CD95*), а также с молекулами, которые ассоциированы с супрессорной активностью *T*рег-клеток (*CTLA-4*, *GITR*, *TGF-β*, *CD39*).

Численность и функционирование *T*рег-клеток в процессе старения

Несмотря на высокий интерес к изучению *T*рег-клеток, в литературе имеется относительно мало данных о состоянии этой популяции в процессе старения. По этой причине достаточно сложно установить общие закономерности возрастных изменений численности *T*рег-лимфоцитов.

Так, например, в пуповинной крови количество *T*рег-лимфоцитов варьирует в пределах 0,35–9,5 % [9, 19, 33]. В периферической крови взрослых здоровых доноров содержание *T*рег-клеток, по разным данным, составляет 3,9–7,5 % (табл. 2) от общего количества *CD4*⁺-лимфоцитов.

Интересно, что по одним данным [9] в периферической крови количество *T*рег-клеток несколько ниже, чем в пуповинной крови, тогда как согласно другим исследованиям [19, 33] численность периферических *T*рег-клеток в крови взрослых здоровых лиц значительно превышает содержание этих клеток в пуповинной крови.

Только в нескольких работах была проведена оценка количества *T*рег-лимфоцитов у лиц старше 60 лет (см. табл. 2), между тем именно такие исследования представляют собой наибольший интерес. В некоторых из них было отмечено значительное увеличение числа *T*рег-клеток в пожилом возрасте [13, 20, 30], однако в ряде других работ не выявлено статистически достоверных изменений в количестве *T*рег-клеток в молодом и пожилом возрасте [16, 33, 38].

Важнейшей характеристикой *T*рег-лимфоцитов является их функциональная активность. В работе L. Tsaknaris и соавт. [39] впервые была исследована супрессорная активность *T*рег-клеток в зависимости от возраста. Авторы провели анализ 27 образцов периферической крови здоровых доноров 22–60 лет и отметили значительное снижение функциональной активности *T*рег-клеток у лиц старше 32 лет. При этом у некоторых доноров старше 50 лет снижение супрессорной активности составило почти 90 % от уровня в молодом возрасте. Также было отмечено, что *CD4*⁺*CD25*⁺-клетки, проявляющие супрессорную активность, отличаются высоким уровнем экспрессии маркеров *CTLA-4* и *GITR*. Более того, блокада *CTLA-4*, *GITR*, *IL-10*, *IL-17* с помощью антител полностью отменяет супрессорную активность *T*рег-клеток [39].

Таблица 2

Возрастные изменения численности *CD4*⁺ *T*рег-клеток в периферической крови у здоровых лиц

Литературный источник	Фенотип <i>T</i> рег	Возраст, лет (объем выборки, <i>n</i>)	Основные результаты	
			Содержание <i>T</i> рег, <i>M</i> ± <i>SD</i> (ед. изм.)	Статистика
[13]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ^{high}	21–93 (<i>n</i> =44)	Нет данных	<i>r</i> =0,676; <i>p</i> <0,0001
[12]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ^{high}	21–80 (<i>n</i> =15)	4,00±1,90 (%)	<i>r</i> =0,157; <i>p</i> <0,05
[41]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ^{high}	1) <35 (<i>n</i> =15) 2) >70 (<i>n</i> =15)	2,7 (%) 3,8 (%)	<i>p</i> <0,02, критерий Стьюдента
[38]	<i>CD3</i> ⁺ <i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ⁺ <i>CD45RB</i> ⁻	1) 19–40 (<i>n</i> =31) 2) 65–99 (<i>n</i> =30)	0,038±0,013 (•10 ³ /мкл) 0,180±0,024 (•10 ³ /мкл)	<i>p</i> >0,05, критерий Стьюдента
[30]	<i>CD4</i> ⁺ <i>FOXP3</i> ⁺	1) 23–40 (<i>n</i> =38) 2) 51–87 (<i>n</i> =33)	4,6 (%) 6,0 (%)	<i>p</i> <0,01, критерий Манна–Уитни
[20]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ^{high} <i>FOXP3</i> ⁺	1) 25,8±2,7 (<i>n</i> =16) 2) 82,8±7,2 (<i>n</i> =16)	4,40±0,40 (%) 5,80±0,40 (%)	<i>p</i> <0,05, критерий Стьюдента
[20]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD25</i> ⁺ <i>CD127</i> ^{low}	1) 25,8±2,7 (<i>n</i> =16) 2) 82,8±7,2 (<i>n</i> =16)	3,90±0,40 (%) 6,50±0,80 (%)	<i>p</i> <0,05, критерий Стьюдента
[33]	<i>CD4</i> ⁺ <i>FOXP3</i> ⁺	1) 20–25 (<i>n</i> =25) 2) >60 (<i>n</i> =26)	6,89±1,75 (%) 6,95±1,71 (%)	<i>p</i> >0,05, критерий Ньюмана–Кейлса
[33]	<i>CD4</i> ⁺ <i>CD127</i> ^{low} <i>CD25</i> ⁺	1) 20–25 (<i>n</i> =30) 2) >60 (<i>n</i> =29)	7,22±1,76 (%) 7,50±1,88 (%)	<i>p</i> >0,05, критерий Ньюмана–Кейлса
[16]	<i>CD4</i> ⁺ <i>FOXP3</i> ⁺	1) 30,5±5,9 (<i>n</i> =15) 2) 77,1±7,8 (<i>n</i> =15)	5,28±0,54 (%) 5,45±0,62 (%)	<i>p</i> >0,05, критерий Манна–Уитни

Однако эти данные не были подтверждены другими исследователями. В частности, в более поздних работах R. Gregg и соавт. [13], а также В. Santner-Nanan и соавт. [33] было показано, что функциональная активность *T*рег-лимфоцитов не зависит от возраста и, вероятнее всего, *T*рег-клетки сохраняют супрессорную активность примерно на одном уровне на протяжении всей жизни.

Гомеостаз *T*рег-клеток в процессе старения

По всей видимости, состояние популяции *T*рег-клеток находится под контролем ряда механизмов, оказывающих влияние на *T*-лимфоциты и иммунную систему в целом (рисунки).

Одним из ключевых событий постнатального онтогенеза является инволюция вилочковой железы, которая приводит к постепенному снижению процесса дифференциации и экспансии наивных *T*-клеток на периферию. Общая масса эпителия тимуса сокращается в среднем на 3% в год, и образование новых клонов *T*-клеток значительно снижается в 35–45 лет. По некоторым оценкам, общее число наивных лимфоцитов, образующихся в ходе тимопоэза, снижается на 2–3 порядка к 70–80 годам [25].

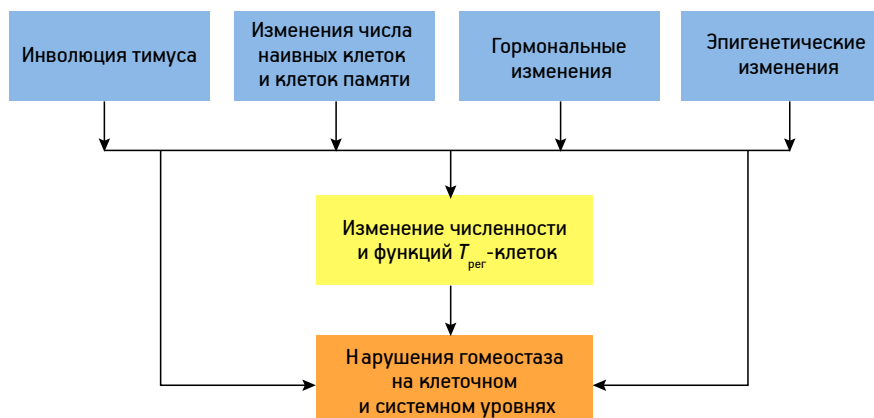
Среди *T*рег-клеток выделяют две основных субпопуляции, которые образуются в разных отделах иммунной системы: естественные *T*рег-клетки, дифференцирующиеся в процессе позитивной селекции в тимусе, и адаптивные *T*рег-лимфоциты, формирование которых происходит на периферии. Эти популяции имеют общие основные фенотипические маркеры, такие как *CD25*, *FOXP3*, *CD127^{low}* и ряд других. Таким образом, с возрастом в процессе инволюции тимуса может происходить снижение генерации новых клонов естественных *T*рег-клеток.

Несмотря на прогрессирующую с возрастом атрофию тимуса, общее количество периферических *T*-клеток остается на одном уровне в течение всей жизни [10]. По-видимому, на периферии существуют механизмы, которые могут компенсировать ослабевающие с возрастом возможности тимуса по поддержанию достаточного по численности пула *T*-клеток, и в частности *T*рег-клеток.

Одним из наиболее вероятных путей дифференциации *T*рег-клеток на периферии является возможность конверсии наивных *T*-лимфоцитов с фенотипом *CD4⁺CD25⁻* с образованием адаптивных *CD4⁺CD25⁺* *T*рег [7, 24]. Также поддержание численности *T*рег-клеток может обеспечиваться за счет их гомеостатической пролиферации. По разным оценкам, в результате механизма конверсии на периферии может образовываться от 4 до 30% всех *T*рег-клеток [21, 37].

Возможности механизмов поддержания численности *T*рег-клеток, по-видимому, не безграничны. К примеру, пролиферативный потенциал *T*-лимфоцитов истощается уже в 70 лет, когда длины теломер в клетках сокращаются до так называемого предела Хейфлика [10]. Принимая во внимание тот факт, что теломеры хромосом *T*рег-клеток значительно короче по сравнению с другими *T*-лимфоцитами [40], пролиферативная активность *T*рег-клеток может снижаться уже в более раннем возрасте.

Другим источником образования *T*рег-клеток может быть периферический пул *T*-клеток памяти, которые по своим фенотипическим и функциональным характеристикам сходны с *T*рег-лимфоцитами. При старении в результате инволюции тимуса и увеличивающейся с возрастом антигенной нагрузки происходит снижение численности короткоживущих наивных клеток и увеличение количества долгоживущих клеток памяти (см. рисунок).



Предполагаемые механизмы регуляции численности и функций *T*рег-клеток в процессе старения (пояснение в тексте)

Как и в общей популяции *T*-лимфоцитов, среди *T*рег-клеток также выделяют субпопуляции, отражающие разные стадии их развития: наивные *T*рег-лимфоциты ($CD45RA^+$) и *T*рег-клетки памяти ($CD45RO^+$). У взрослого человека 80–95 % всех $FOXP3^+$ *T*рег-клеток экспрессируют маркер клеток памяти $CD45RO^+$. С возрастом количество $CD45RA^+$ *T*рег-клеток снижается, тогда как численность $CD45RO^+$ *T*рег-клеток увеличивается [5, 36].

По мнению M. Vukmanovic-Stejić и соавт. [41], из числа высокодифференцированных клеток памяти может формироваться значительная доля периферических $CD45RO^+$ *T*рег-клеток. Интересно, что клетки памяти и *T*рег-лимфоциты имеют схожие по структуре клеточные рецепторы со степенью гомологии в среднем 80 %. В то же время, в отличие от клеток памяти, $CD45RO^+$ *T*рег-клетки имеют более короткие теломерные участки хромосом и низкую активность теломеразы, что свидетельствует об их небольшом пролиферативном потенциале и, вероятно, более длительной репликативной истории.

Среди других факторов, которые при старении могут оказывать влияние на гомеостаз *T*рег-клеток, одним из важнейших является изменение гормонального фона (см. рисунок). Было отмечено, что с возрастом может происходить снижение уровня гормона роста, половых гормонов, увеличение уровня глюкокортикоидов, в частности гормона кортизола [3]. Все вышеперечисленные гормоны в той или иной степени оказывают влияние на функции иммунной системы.

По своему влиянию на *T*рег-клетки наиболее изучены половые гормоны и глюкокортикоиды. Было показано, что *in vitro* прогестерон и эстрадиол усиливают супрессорную активность *T*рег-клеток [1]. Более того, эстрадиол может индуцировать регуляторный фенотип у нерегуляторных $CD4^+CD25^-$ -лимфоцитов. При этом под действием эстрадиола в клетках возрастает экспрессия *GITR* и *FOXP3*. Интересно также, что *T*рег-клетки отличаются более высоким уровнем экспрессии рецептора к эстрадиолу β -типа, в отличие от клеток с фенотипом $CD4^+CD25^-$ [1].

Старение ассоциировано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышенным образованием глюкокортикоидов, которые оказывают, как правило, иммуносупрессорное действие на клетки иммунной системы [3]. На *T*рег-клетки глюкокортикоиды, напротив, оказывают стимулирующее действие и могут при-

водить к увеличению их численности на периферии [6].

По некоторым данным, положительное воздействие на индукцию экспрессии *FOXP3* и активацию *T*рег-клеток оказывают также эстриол, хорионический гонадотропин и пептидный гормон грелин. Негативное влияние на содержание *T*рег-клеток может оказывать лептин [34].

Существенное влияние на функции *T*рег-клеток в процессе старения могут оказывать эпигенетические механизмы регуляции (см. рисунок). Модификации эпигенома встречаются с частотой, превышающей частоту возникновения соматических мутаций, и могут вызывать значительные изменения профиля экспрессируемых генов в организме, не затрагивая структуру генома.

В ходе дифференциации *T*рег-клеток необходима индукция и стабилизация экспрессии ряда генов. Недавние исследования показали, что эти процессы находятся под строгим эпигенетическим контролем. В настоящее время наиболее изучены модификации эпигенома *T*рег-клеток на уровне метилирования ДНК. Например, в *T*рег-клетках область промотора гена *FOXP3* практически полностью деметилирована, тогда как в других *T*-лимфоцитах промотор этого гена значительно метилирован [17], что может иметь решающее значение для экспрессии *FOXP3* и проявления функциональной активности *T*рег-клеток. Различия в статусе метилирования гена *FOXP3* могут иметь не только функциональное, но и диагностическое значение и применяться в качестве критерия для оценки состояния популяции *T*рег-клеток.

Заключение

Неотъемлемой частью естественного процесса старения является возникновение комплекса изменений со стороны иммунной системы, получившего название «иммунное старение» (от англ. *immunosenescence*). Эти закономерности в функционировании иммунной системы с возрастом могут приводить к негативным последствиям для организма: увеличению восприимчивости к инфекциям, неадекватному иммунному ответу при вакцинации, склонности к развитию аутоиммунных реакций и, вероятно, к образованию злокачественных новообразований.

Значительную роль в реализации этих процессов могут играть *T*рег-клетки. С каждым годом появляется все больше работ, посвященных изучению механизмов активации и функционирования *T*рег-

лимфоцитов в ходе онтогенеза. Однако результаты подобных исследований часто носят неоднозначный характер из-за отсутствия единой методики идентификации этих клеток.

Несомненным является факт, что с возрастом изменяется популяционный состав Трег-клеток. При этом наблюдается увеличение содержания Трег-клеток памяти и снижение количества наивных лимфоцитов Трег. Более того, в процессе старения такие системные изменения, как инволюция тимуса, гормональные сдвиги и возникновение эпигенетических модификаций могут вызывать нарушения гомеостаза на уровне Трег-клеток и приводить к возникновению ряда заболеваний. Дальнейшие исследования должны пролить свет на роль Трег-клеток в регуляции процессов старения.

Литература

1. Aristimuño C., Teijeiro R., Valor L. et al. Sex-hormone receptors pattern on regulatory T-cells: clinical implications for multiple sclerosis // *Clin. exp. Med.* 2012. Vol. 12. P. 247–255.
2. Aw D., Palmer D. B. The origin and implication of thymic involution // *Aging Dis.* 2011. Vol. 2. P. 437–443.
3. Bauer M. E., Moriguchi Jeckel C. M., Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system // *Neuroimmunomodulation: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1153. P. 139–152.
4. Benz C. C. Impact of aging on the biology of breast cancer // *Critical Rev. Oncol./Hematol.* 2008. Vol. 66. P. 65–74.
5. Booth N. J., McQuaid A. J., Sobande T. et al. Different proliferative potential and migratory characteristics of Human CD4⁺ regulatory T cells that express either CD45RA or CD45RO // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 4317–4326.
6. Braitch M., Harikrishnan S., Robins R. A. et al. Glucocorticoids increase CD4⁺CD25^{high} cell percentage and Foxp3 expression in patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol Scand.* 2009. Vol. 119. P. 239–245.
7. Chen W., Konkel J. E. TGF-β and 'adaptive' Foxp3⁺ regulatory T cells // *J. molec. cell Biol.* 2010. Vol. 2. P. 30–36.
8. Desai A., Grolleau-Julius A., Yung R. Leukocyte function in the aging immune system // *J. Leukoc. Biol.* 2010. Vol. 87. P. 1001–1009.
9. Godfrey W. R., Spoden D. J., Ge Y. G. et al. Cord blood CD4⁺CD25⁺-derived T regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 750–758.
10. Goronzy J. J., Weyand C. M. T cell development and receptor diversity during aging // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. Vol. 17. P. 468–475.
11. Goronzy J. J., Weyand C. M. Immune aging and autoimmunity // *Cell. Mol. Life Sci.* 2012. Vol. 69. P. 1615–1623.
12. Gottenberg J. E., Lavie F., Abbed K. et al. CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome // *J. Autoimmun.* 2005. Vol. 24. P. 235–242.
13. Gregg R., Smith C. M., Clark F. J. et al. The number of human peripheral blood CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells increases with age // *Clin. exp. Immunol.* 2005. Vol. 140. P. 540–546.
14. Hang G. M., O'Neil-Andersen N. J., Zurier R. B., Lawrence D. A. CD4⁺CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis // *Cell. Immunol.* 2008. Vol. 253. P. 92–101.
15. Hunt K. J., Walsh B. M., Voegeli D., Roberts H. C. Inflammation in aging part I: physiology and immunological mechanisms // *Biol. Res. Nurs.* 2010. Vol. 11. P. 245–252.
16. Hwang K.-A., Kim H.-A., Kang I. Aging and human CD4⁺ regulatory T cells // *Mech. Aging. Dev.* 2009. Vol. 130. P. 509–517.
17. Janson P. C., Winerdal M. E., Marits P. et al. FOXP3 promoter demethylation reveals the committed Treg population in humans // *PLoS ONE.* 2008. Vol. 3. e1612
18. Jing Y., Shaheen E., Drake R. R. et al. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood // *Hum. Immunol.* 2009. Vol. 70. P. 777–784.
19. Kim H., Moon H.-W., Hur M. et al. Distribution of CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ regulatory T-cells in umbilical cord blood // *J. Maternal-Fetal Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. P. 2058–2061.
20. Lages C. S., Suffia I., Velilla P. A. et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. P. 1835–1848.
21. Lathrop S. K., Santacruz N. A., Pham D. et al. Antigen-specific peripheral shaping of the natural regulatory T cell population // *J. exp. Med.* 2008. Vol. 205. P. 3105–3117.
22. Li M. O., Wan Y. Y., Sanjabi S. et al. Transforming growth factor-β regulation of immune responses // *Ann. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 24. P. 99–146.
23. Liu W., Putnam A. L., Xu-yu Z. et al. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and suppressive function of human CD4⁺ Treg cells // *J. exp. Med.* 2006. Vol. 203. P. 1701–1711.
24. Lu L., Zhou X., Wang J. et al. Characterization of protective human CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells generated with IL-2, TGF-β and retinoic acid // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5. e15150.
25. Lynch H. E., Goldberg G. L., Chidgey A. et al. Thymic involution and immune reconstitution // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30. P. 366–373.
26. Mandapathil M., Lang S., Gorelik E., Whiteside T. L. Isolation of functional human regulatory T cells (Treg) from the peripheral blood based on the CD39 expression // *J. Immunol. Methods.* 2009. Vol. 346. P. 55–63.
27. Miyara M., Gorochov G., Ehrenstein M. et al. Human FoxP3⁺ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases // *Autoimmunity Rev.* 2011. Vol. 10. P. 744–755.
28. Mocchegiani E., Giacconi R., Cipriano C., Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins // *J. clin. Immunol.* 2009. Vol. 29. P. 416–425.
29. Nan X.-P., Zhang Y., Yu H.-T. et al. Circulating CD4⁺CD25^{high} regulatory T Cells and expression of PD-1 and BTLA on CD4⁺ T Cells in patients with chronic hepatitis B virus infection // *Viral Immunol.* 2010. Vol. 23. P. 63–70.
30. Rosenkranz D., Weyer S., Tolosa E. et al. Higher frequency of regulatory T cells in the elderly and increased suppressive activity in neurodegeneration // *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 188. P. 117–127.
31. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hafler D. A. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 490–499.
32. Sansom D. M., Walker L. S. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T cell biology // *Immunol. Rev.* 2006. Vol. 212. P. 131–148.
33. Santner-Nanan B., Seddiki N., Zhu E. et al. Accelerated age-dependent transition of human regulatory T cells to effector memory phenotype // *Int. Immunol.* 2008. Vol. 20. P. 375–383.
34. Shirshv S. V., Orlova E. G., Zamorina S. A., Nekrasova I. V. Influence of reproductive hormones on the induction CD4⁺CD25^{bright}Foxp3⁺ regulatory T cells // *Doklady Biol. Sci.* 2011. Vol. 440. P. 343–346.
35. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62. P. 10–29.
36. Taams L. S., Smith J., Rustin M. H. et al. Human anergic/suppressive CD4⁺CD25⁺ T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population // *Europ. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 1122–1131.
37. Thornton A. M., Korty P. E., Tran D. Q. et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differenti-

ates thymic-derived from peripherally induced Foxp3⁺ T regulatory cells // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 3433–3441.

38. *Trzonkowski P., Szmit E., Mysliwska J., Mysliwski A.* CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells in humans — impact of immunosenescence // *J. clin. Immunol.* 2006. Vol. 119. P. 307–316.

39. *Tsaknaridis L., Spenser L., Culbertson N. et al.* Functional assay for human CD4⁺CD25⁺ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity // *J. Neurosci. Res.* 2003. Vol. 74. P. 296–308.

40. *Valmori D., Merlo A., Souleimanian N. E. et al.* A peripheral circulating compartment of natural naive CD4⁺ Tregs // *J. clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1953–1962.

41. *Vukmanovic-Stejic M., Zhang Y., Cook J. E. et al.* Human CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells are derived by rapid turnover of memory populations in vivo // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 2423–2433.

42. *Wang J., Ioan-Facsinay A., van der Voort E. I. et al.* Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4⁺ T cells // *Europ. J. Immunol.* 2007. Vol. 37. P. 129–138.

43. *Wang R., Zhu J., Dong X. et al.* GARP regulates the bio-availability and activation of TGF-β // *Molec. Biol. Cell.* 2012. Vol. 23. P. 1129–1139.

44. *Yi H., Zhen Y., Jiang L. et al.* The Phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells // *Cell. Mol. Immunol.* 2006. Vol. 3. P. 189–195.

45. *Yoshizawa K., Abe H., Kubo Y. et al.* Expansion of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells in hepatitis C virus-related chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Hepatology Res.* 2010. Vol. 40. P. 179–187.

46. *Zhang Y., Ma D., Zhang Y. et al.* The imbalance of Th17/Treg in patients with uterine cervical cancer // *Clinica Chimica Acta.* 2011. Vol. 412. P. 894–900.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 603–609

A. V. Churov

REGULATORY T CELLS AND AGING

The Institute of Biology, Karelian Research Centre, RAS, 11 ul. Pushkinskaya, Petrozavodsk 185910;
e-mail: achurov@yandex.ru

Regulatory T cells with potent immunosuppressive properties have a pivotal role in the maintenance of immune homeostasis. This review highlights recent findings regarding the age-related changes in numbers and functional activity of human Treg-cells. Some of the mechanisms that keep the balance of Treg-cells during human aging are discussed. The possible roles of Treg-lymphocytes in pathogenesis of several diseases, associated with advanced age are also considered.

Key words: *regulatory T cells, FOXP3, aging, ontogeny*

Е. В. Седов, Н. С. Линькова, К. Л. Козлов, Т. В. Кветная, С. С. Коновалов

БУККАЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ КАК ОБЪЕКТ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТЕМПА СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

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

Оценка биологического возраста и темпа старения организма является актуальной задачей геронтологии и предиктивной медицины. В обзоре рассматривается возможность применения буккального эпителия в качестве легко доступного биологического материала для прижизненных молекулярно-клеточных исследований, позволяющих диагностировать ускоренное старение организма. В настоящее время буккальный эпителий применяют как альтернативный источник биологического материала для теломерного теста, а морфологические особенности ядер этих клеток отражают темп ускоренного старения. Кроме того, электрофизиологические характеристики ядер буккального эпителия позволяют определить биологический возраст человека. В перспективе применение метода иммуногистохимии позволит рассматривать буккальный эпителий для верификации молекулярных маркеров клеточного старения.

Ключевые слова: *буккальный эпителий, биологический возраст, ускоренное старение*

Старение является гетерогенным процессом, что позволяет использовать для оценки степени его выраженности различные биологические объекты и молекулярные маркеры [7]. В настоящее время в разных исследованиях биологического возраста и темпа старения организма используют более 150 биохимических, эндокринологических, морфологических, иммунологических, антропометрических и клинично-физиологических параметров [2, 10]. В связи с этим, одной из актуальных задач геронтологии является поиск биологических объектов (органов и тканей), исследование которых на биохимическом, молекулярно-биологическом и генетическом уровнях позволяет своевременно диагностировать признаки ускоренного старения. Одним из основных требований, предъявляемым к возможным тканям — индикаторам старения организма, является их доступность для прижизненной молекулярной диагностики. В качестве такого материала можно рассматривать буккальный эпителий.

Забор материала с внутренней поверхности щеки является неинвазивной процедурой, кроме того, данный объект исследования обладает большой информативностью (изучение экспрессии сигнальных молекул, возможность оценки электрокинетических характеристик клеток и т. п.) и может быть применен для прижизненной диагностики биологического возраста и темпа старения организма.

Буккальный эпителий можно рассматривать как пограничную зону между внешней и внутренней средой организма. Таким образом, изменения функциональной активности клеток буккального эпителия (процессы клеточного обновления и дифференциации, экспрессия разных сигнальных молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушения при старении [6, 8]. Так, еще в 2003 г. была высказана гипотеза о том, что использование буккального эпителия в сочетании с другими тканями организма «является достаточно объективным подходом к оценке биологического возраста и позволит минимизировать погрешность между средней ожидаемой продолжительностью жизни» [13].

Ранее было установлено, что биологический возраст коррелирует с продолжительностью течения ассоциированных с возрастом заболеваний. Так, разница между биологическим и хронологическим возрастом у больных сахарным диабетом составляет 4,76 года на один год существования сахарного диабета, у больных атеросклерозом и артериальной гипертензией эта разница составляет 2,89 года на один год существования сахарного диабета. Наибольшая разница в 8,41 года была выявлена у больных с сочетанием артериальной гипертензии, сахарного диабета и атеросклероза. При этом у пациентов, имеющих в анамнезе только атеросклероз, биологический возраст практически не отличался от хронологического. Эти результаты подтверждаются исследованиями, проведенными на материале буккального эпителия.

Так, в лаборатории генетики Харьковского национального университета была разработана новая методика определения биологического возраста и интегральной оценки состояния организма при сахарном диабете с использованием буккального эпителия [4, 5, 9]. Методика основана на измерении электрокинетических характеристик (электроподвижность, скорость движения, электроотрицательность ядра) буккального эпителия *in vitro* с применением микроэлектрофореза ядер. Буккальные клетки оказались оптимальным объектом для проведения этого исследования, так как они легкодоступны для исследования, имеют крупное ядро и высокую жизнеспособность *in vitro*. Пробу нативных эпителиоцитов в физиологическом растворе размещали между двумя покровными стеклами в камеру для электрофореза. Под действием постоянного электрического поля с напряженностью 20 В/см ядра перемещались внутри клетки в сторону положительного или отрицательного электрода, что было хорошо видно под микроскопом при ув. 400. Далее подсчитывали долю ядер, смещающихся к положительному электроду.

В исследовании на 2 000 человек 2–80 лет было установлено, что электроотрицательность ядер буккального эпителия изменяется в течение жизни по параболической зависимости (рис. 1) [4]. Примерно до 30 лет электроотрицательность ядер буккального эпителия возрастает, а затем начинает снижаться. Авторы работы полагают, что по коэффициенту наклона первой части кривой (степень возрастания электроотрицательности буккального эпителия) можно спрогнозировать симметричный процесс снижения этого показателя после 30 лет и таким образом рассчитать приблизительную продолжительность жизни.

Применение оценки биологического возраста по этой методике у больных сахарным диабетом позволило выявить достоверное изменение электрокинетических характеристик ядер буккального эпителия в сравнении со здоровыми людьми. Всех обследуемых разделили на три группы: 1-я — больные сахарным диабетом 1-го типа (20 человек), 2-я — больные сахарным диабетом 2-го типа (30 человек) и 3-я (контрольная) — 10 здоровых доноров без патологии углеводного обмена. Возраст пациентов во всех группах — 40–50 лет. Кроме определения биологического возраста, для определения темпа старения организма и нарушения метаболических процессов в крови пациентов исследовали биохимические показатели, отражающие состояние углеводного обмена. Электроподвижные ядра клеток буккального эпителия в контрольной

группе встречались в 70–100 % случаев, скорость движения ядер составляла 15–20 мкм/с, биологический возраст по рис. 1 составлял 37–51 год. Электроподвижность ядер клеток буккального эпителия у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа составляла 40–60 %, скорость движения ядер — 10–15 мкм/с, их биологический возраст был больше хронологического на 5–7 лет. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа электроподвижность ядер составляла 20 % и ниже, скорость движения ядер не превышала 5 мкм/с, а биологический возраст превышал хронологический на 8–10 лет. Таким образом, на основании электрокинетических характеристик клеток буккального эпителия можно оценить биологический возраст человека и показать его корреляцию с сопутствующей соматической патологией [1, 3, 4]. Эти данные коррелировали с изменением биохимических показателей крови (уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов) у лиц с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Увеличение концентрации указанных показателей в 2–8 раз по сравнению со здоровыми людьми указывает на ускоренный темп старения организма и различия в состоянии метаболических показателей в зависимости от типа сахарного диабета.

В другом исследовании буккальный эпителий использовали в качестве материала для определения темпа старения организма с помощью теломерного теста. Методом ПЦР в режиме реального времени в лимфоцитах крови и буккального эпителия измеряли абсолютную длину теломер у здоровых доноров и пациентов с болезнью Альцгеймера. Установлено, что в обоих типах клеток длина теломер у здоровых людей была достоверно выше, чем у пациентов с нейродегенеративным заболеванием.

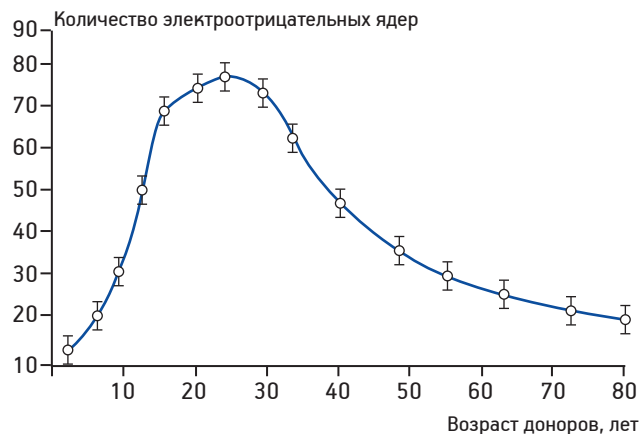


Рис. 1. Кривая для определения биологического возраста человека по степени электроотрицательности ядер клеток буккального эпителия [4]

При этом длина теломер в образцах буккального эпителия была на 52–74 % короче по сравнению с соответствующими образцами лимфоцитов крови. Таким образом, буккальный эпителий может являться альтернативным материалом для проведения теломерного теста, преимуществом которого, по сравнению с лимфоцитами, будет неинвазивность получения [17].

По другим данным, для косвенного определения биологического возраста можно использовать морфологические особенности ядра буккальных клеток [18]. Так, в пожилом возрасте у здоровых доноров количество микроядер в буккальном эпителии возрастало на 366 %, количество гетерохроматина увеличивалось на 45,8 %, количество клеток с кариорексисом — на 439 % и количество клеток со смещенным ядром — на 233 % по сравнению с аналогичными показателями у молодых доноров. В этой же работе проводили сравнение морфологических особенностей ядра буккальных клеток у людей с ускоренным старением (с синдромом Дауна). Установлено, что при ускоренном старении количество микроядер возрастало на 733 %, число двуядерных клеток увеличивалось на 84,5 %, количество деконденсированного хроматина снижалось на 52 % и число клеток, вступивших в кариолизис, возрастало на 51,8 % по сравнению с молодыми здоровыми донорами. По мнению авторов, различия между морфологическим профилем ядер буккальных клеток при нормальном и ускоренном старении отражают системные процессы повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза буккальных эпителиоцитов в процессе старения [14].

Применение метода иммуногистохимии для верификации сигнальных молекул — маркеров старения и возрастной патологии в клетках буккаль-

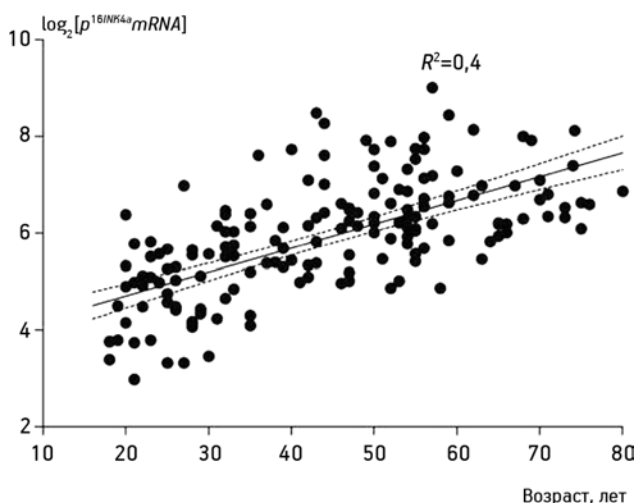


Рис. 2. Зависимость экспрессии мРНК $p16INK4a$ от возраста [11]

ного эпителия, несомненно, является актуальной задачей молекулярной биологии и геронтологии. Нами не было найдено работ, свидетельствующих о прямой корреляции между экспрессией маркеров клеточного цикла и возрастной патологией, однако существуют исследования по близкой тематике. Так, в культуре клеток карциномы буккального эпителия (линия *TW2.6*), полученной от курильщика 48 лет, было верифицировано изменение экспрессии следующих маркеров клеточного старения и апоптоза: $p21(CIP1)$, $p27(KIP1)$, $p16(INK4a)$, *Bax*, *Fas* и *Bcl-2* [14].

Среди указанных белков общепризнанным маркером клеточного старения является $p16(INK4a)$. Верификация его экспрессии в клетках буккального эпителия может являться важным маркером не только ускоренного старения, но и разной возрастной патологии, поскольку этот маркер вовлечен в ряд сигнальных молекулярных каскадов.

Установлено, что с возрастом в клетках млекопитающих экспрессия белка $p16INK4a$ значительно повышается (рис. 2). Этот белок является супрессором опухолей. Белок $p16INK4a$ верифицирован в *T*-лимфоцитах периферической крови человека. В исследовании на 170 здоровых донорах было показано, что его концентрация в крови возрастает при увеличении биологического возраста и неблагоприятных экзогенных воздействиях (курение), но не зависит от пола и массы тела пациентов. Кроме того, экспрессия $p16INK4a$ в *T*-клетках крови коррелировала с концентрацией *IL-6* в плазме крови, что указывает на взаимосвязь состояния иммунной системы и процессов молекулярного старения. На основании этих данных, Y. Liu и соавт. (2009) был создан тест, позволяющий определить биологический возраст человека по экспрессии маркера $p16INK4a$ в *T*-лимфоцитах крови [15].

Ген *INK4a/ARF* кодирует два белка-супрессора опухолей, $p16INK4a$ и *INK4a/ARF*, реализующих свои эффекты через активацию синтеза проапоптозного транскрипционного фактора $p53$. Белок $p53$ играет критическую роль в предотвращении рака. Старение полипотентных клеток в культуре связано с увеличением активности гена $p53$. У мышей, имеющих мутацию в гене $p53$, отмечена повышенная устойчивость к развитию новообразований в сочетании с сокращением средней продолжительности жизни [12]. Установлено, что в полипотентных клетках гиперэкспрессия транскриптов гена *INK4a/ARF* индуцирует преобладание процессов клеточной гибели над их способностью к пролиферации, что приводит к снижению

числа малодифференцированных клеток и является характерным признаком старения ткани [16].

D. J. Baker и соавт. (2011) выдвинули гипотезу о том, что накопление в тканях стареющих клеток, экспрессирующих маркер $p16INK4a$ и другие биологически активные молекулы, приводит к снижению пролиферативной и функциональной активности клеток. Установлено, что элиминация клеток, экспрессирующих $p16INK4a$ с помощью белка *INK-АТТАС*, способствует восстановлению функциональной активности клеток при старении тканей у мышей (буккальный эпителий, жировая ткань, мышечная ткань, клетки глаза) [11].

Таким образом, буккальный эпителий является легкодоступным материалом, позволяющим оценивать биологический возраст человека по показателям электрофизиологических характеристик ядер этих клеток, отслеживать процесс ускоренного старения при возрастной патологии и эффективность лечения. Буккальный эпителий можно рассматривать как альтернативный источник биологического материала для теломерного теста, а морфологические особенности ядер эпителиоцитов отражают темпы ускоренного старения при наследственных и нейродегенеративных заболеваниях. Перспективным направлением использования буккального эпителия в качестве объекта для оценки темпа старения организма является иммуногистохимический анализ разных сигнальных молекул, участвующих в процессах пролиферации и апоптоза, важнейшей из которых является белок $p16(INK4a)$ — общепризнанный маркер клеточного старения.

Литература

1. Антонов К. В., Коновалова Г. Г., Ланкин В. З. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальные окисления липопротеидов и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Пробл. эндокринол. 2003. № 2. С. 51–54.

2. Ахаладзе Н. Г. Биологический возраст как проблема теоретической и практической медицины // Предиктивная медицина. 2010. № 5–6. С. 18–22.

3. Емельянов В. В., Мещанинов В. Н. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у больных сахарным диабетом с различным темпом старения организма // Госпитальный вестн. 2005. № 1. С. 5–9.

4. Львова Л. В. Истинный возраст // Провизор. 2003. Вып. 3. С. 23–30.

5. Панченко О. А., Корниенко Н. Л., Онищенко В. О. Электрокинетическая характеристика клеток буккального эпителия для оценки функционального состояния организма больных сахарным диабетом // Современные проблемы и пути их решения в науке. 2010. Т. 22. № 4. С. 17–21.

6. Рыжавский Б. Я., Холодок Г. Н. Изменения буккального эпителия при некоторых заболеваниях у детей // Клиническая диагностика. 1995. № 2. С. 39–40.

7. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Трофимов А. В. и др. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи соврем. биол. 2011. Т. 131. № 2. С. 115–121.

8. Хусаинова И. С., Варулева И. Ю., Кожица Н. А. Оценка цитологических показателей буккального эпителия для диагностики функционального состояния человека // Клиническая диагностика. 1997. № 3. С. 10–12.

9. Шахбазов В. Г., Шкорбатов Ю. Г. Биоэлектрические свойства клеточных ядер // Молекул. генетика и биофизика. 1991. № 16. С. 30–33.

10. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.

11. Baker D. J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // Nature. 2011. Vol. 479. № 7372. P. 232–236.

12. Donehower L. A. Does p53 affect organismal aging? // J. cell Physiol. 2002. Vol. 192. № 1. P. 23–33.

13. Jackson S. H., Weale M. R., Weale R. A. Biological age — what is it and can it be measured? // Arch. Geront. Geriat. 2003. Vol. 36. № 2. P. 103–115.

14. Kok S. H., Hong C. Y., Lin S. K. et al. Establishment and characterization of a tumorigenic cell line from areca quid and tobacco smoke-associated buccal carcinoma // Oral Oncol. 2007. Vol. 43. № 7. P. 639–647.

15. Liu Y., Sanoff H. K., Cho H. et al. Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging // Aging Cell. 2009. Vol. 8. № 4. P. 439–448.

16. Sharpless N. E. Ink4a/Arf links senescence and aging // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 1751–1759.

17. Thomas P., O'Callaghan N. J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease // Mech. Aging Dev. 2008. Vol. 129. № 4. P. 183–190.

18. Thomas P., Harvey S., Gruner T., Fenech M. The buccal cytome and micronucleus frequency is substantially altered in Down's syndrome and normal ageing compared to young healthy controls // Mutat Res. 2008. Vol. 638. № 1–2. P. 37–47.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 610–613

E. V. Sedov, N. S. Linkova, K. L. Kozlov, T. V. Kvetnaia, S. S. Konovalov

BUCCAL EPITHELIUM AS AN OBJECT FOR TESTING OF BIOLOGICAL AGE AND THE SPEED OF AGING

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

Testing of biological age and the speed of aging is one of the main goal of gerontology and predictive medicine. This review summarizes the ability of using buccal epithelium as target of non-invasive investigation of aging diagnostics. Buccal epithelium used for telomere test and morphological characteristics of its nucleus demonstrate the speed of aging. The electrophysiological investigation of buccal cells nucleus are the markers of biological age of a human. In future it can be possible to use buccal epithelium for immunogistochemical investigation with goal to diagnose cellular senescence.

Key words: buccal epithelium, biological age, accelerated aging

А. Бернадотт¹, В. М. Михельсон², И. М. Спивак^{2,3}, Г. А. Рыжак⁴

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ДОНОРОВ НА СПОСОБНОСТЬ ИХ КЛЕТОК К РЕПАРАЦИИ ДНК ПУТЕМ ГОМОЛОГИЧЕСКОЙ РЕКОМБИНАЦИИ

¹ Каролинский институт, Департамент нейробиологии, Novum, fl. 5, Stockholm S-141 86, Sweden;

² Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

При изучении реакции структуры хроматина в ответ на X-облучение в дозе 10 сГр была показана разница в способности клеток к репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (на примере первой фазы — сближения хромосом) при старении и в молодом возрасте, что может являться причиной геномной нестабильности при старении. Показано, что гомологичная рекомбинация при индукции X-радиацией свободно реализуется в клетках молодых доноров и затруднена в клетках доноров старше 70 лет. В то же время, ингибитор РНК-полимеразы II альфа-аманитин (в токсичных дозах) индуцирует этот процесс в клетках всех изученных типов — молодых и старых доноров, а также доноров с синдромами генетической нестабильности на примере носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. При этом эффекты индукции X-радиации и альфа-аманитина в клетках от молодых доноров не суммируются.

Ключевые слова: старение, гомологичная рекомбинация, альфа-аманитин, РНК-полимераза, адаптивный ответ

Старение — прогрессивное универсальное накопление изменений на всех уровнях организма, которые препятствуют поддержанию адекватного уровня работы его систем [8, 12]. Определение клеточного старения сводится к тому, что старой считается клетка, в которой нарушена способность к пролиферации, произошел арест клеточного цикла, и клетка резистентна к факторам роста и другим индукторам пролиферации. После ареста клеточного цикла старые клетки претерпевают и некоторые морфофункциональные изменения — признаки клеточного старения: увеличение размера клетки, уплощение, накопление мутаций, нестабильность генома, накопление галактозидазы, гетерохроматизация, секреция факторов воспаления [13].

Известно, что способность клеток к репарации ДНК снижается с возрастом, что ведет к нестабильности генома, накоплению мутаций, укороче-

нию теломер и, впоследствии, к аресту клеточного цикла с переходом в старческий секреторный фенотип [11] или к клеточной трансформации [7].

При естественном воздействии эндогенных и экзогенных генотоксикантов в процессе жизнедеятельности клеток их ДНК накапливает повреждение, которые большей частью элиминируются многочисленными системами репарации ДНК. В то же время, существуют эпигенетические изменения, при которых работа систем репарации нарушается. Одним из таких изменений нам представляется конденсация хроматина в старых клетках, ускоряющая процесс старения, а также приводящая и к малигнизации. Известно, что эухроматинизированные бласты имеют на два порядка меньше мутаций, чем гетерохроматинизированные клетки, хотя и являются более уязвимыми для действия свободных радикалов. Это свидетельствует о том, что репарация ДНК в клетках с деконденсированным хроматином идет быстрее и успешнее. Известно также, что стабильность генома гораздо выше в диплоидных клетках, чем в гаплоидных, благодаря возможности высокоэффективной репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации.

Нарушение репарации хромосомной ДНК с использованием гомологичной рекомбинации приводит к нестабильности генома, характерной для старения. В то время как эпигенетические или мутационные процессы, влияющие на репарацию ДНК с использованием гомологичной рекомбинации, исследуются достаточно активно [4], процессы подготовки к ней не исследуются практически совсем. Такие процессы подготовки к репарации хромосомной ДНК с использованием гомологичной рекомбинации и явились предметом настоящей работы.

Для гомологичной аллельной рекомбинации ДНК необходимо сближение локусов гомологичных хромосом. Следовательно, затруднение перемещения гомологичных хромосом может быть серьезной причиной нестабильности генома. Такое затруднение транспозиции хромосом может быть обусловлено как наследственными причинами, так и гетерохроматизацией, приобретенной при старении клетки.

В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что хроматин имеет свой «фенотип» — определенную, специфичную для разных типов клеток структуру, а также что в интерфазных ядрах разных клеток хромосомы занимают определенные «хромосомные территории». Мы полагаем, что конденсация хроматина при старении является возрастным фенотипическим свойством хроматина. И, безусловно, фенотипическим признаком является типовое инвариантное расположение хромосом в разных клетках.

Кроме того, мы предположили, что нарастающая конденсация хроматина, наиболее отчетливая в старых клетках, уменьшает возможность репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации, причем именно через ограничение способности транспозиции гомологичных локусов. Это, в свою очередь, усугубляет стремительное накопление мутаций, столь характерное для клеток старых и склонных к онкологическим заболеваниям доноров.

Готовность клетки к репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации является одной из реакций адаптивного ответа, которая неспецифически повышает резистентность клеток к высоким дозам ДНК-повреждающих агентов, что сопровождается снижением уровня повреждений ДНК при генотоксических воздействиях. Важно отметить, что адаптивный ответ уменьшает число хроматидных aberrаций, что было исследовано на лимфоцитах методом ДНК-комет [2]. Возможность реализации адаптивного ответа зависит от многих факторов — генетических, эпигенетических, и даже от внешних факторов.

Предполагая, что адаптивный ответ проявляется воссоединением двунитовых разрывов ДНК, нам было важно определить, в ответ на какие дозы и в какие сроки индуцируется репарация ДНК с использованием гомологичной рекомбинации в адаптивном ответе в клетках старых доноров, и индуцируется ли она вообще. И если такая индукция нарушена, то есть ли способы ее восстановления.

Материалы и методы

Репарацию ДНК с использованием гомологичной рекомбинации индуцировали малыми дозами радиации — 10 сГр. В контексте изменения структуры (конденсации) хроматина при старении в ядрах клеток молодых доноров и доноров старше 70 лет мы наблюдали способность хромосом сближаться для гомологичной рекомбинации.

Для наблюдения была выбрана первая пара хромосом, так как прицентромерные локусы (1q12) данных хромосом занимают примембранное положение в ядре, что позволяет наглядно проследить сближение хромосом. Ядра G_0 -лимфоцитов сохраняли форму шара в процессе всего эксперимента. Расположение хромосом и форма ядра позволили математически смоделировать шарообразное ядро лимфоцита и проследить изменения распределения сигнала от гомологичных хромосом в ответ на индукцию репарации с использованием гомологичной рекомбинации. Данная модель представляла собой наложение распределения сигнала (меток на 1q12 локусах гомологичных хромосом первой пары) на радиус-вектор шарообразного ядра лимфоцита. Модель была апробирована в лаборатории молекулярной биологии Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук под руководством Д. М. Спитковского [5].

Расстояние от центра шара/ядра до поверхности называли радиус-вектором. Максимальное значение радиус-вектора, равное единице, соответствовало примембранному расположению точек (или гибридационного сигнала на хромосомах). Углы относительно центра ядра и расстояния между точками (в данном случае между метками на гомологичных хромосомах) выражали в долях радиуса ядра, для этого использовали координаты точек (гибридационных меток) с учетом того, что пространственное расположение меток в ядре было спроецировано на плоскость.

Модель позволяла математически исключить варианты, при которых сигналы от гомологичных хромосом, располагающихся примембранно, трактовались бы (при проекции на радиус-вектор) как близлежащие.

Выделение лимфоцитов. В работе использовали нестимулированные G_0 -лимфоциты человека, выделенные в системе фиколл-верографин из гепаринизированной периферической крови здоровых доноров.

Облучение клеток. Фракцию лимфоцитов подвергали рентгеновскому облучению в малом

объеме (200 мкл) на импульсной рентгеновской установке Арина-02 («Спектрофлэш», Россия) в дозе 0,5 и 10 сГр (амплитуда напряжения на рентгеновской трубке составляла 160 кэВ, максимум в спектре рентгеновского излучения соответствовал 60 кэВ (Морговский, Ершов, 1993)). Дозиметрировали интегральным методом с помощью термолюминесцентных кристаллов TLD-700 («Harshaw», США), дозиметрами ДРГ-05М1 (СССР) и КИД-2 (СССР). Для облучения 10^6 лимфоцитов (предварительно подсчитывали в камере Горяева) помещали в пластиковые флаконы тип «эппендорф» и облучали при комнатной температуре в растворе Хенкса без фенолового красителя.

Культивирование клеток. Лимфоциты переводили в инкубационную среду (раствор Хенкса 1 мМ/л НЕРЕС «Fluka» и 10 % сыворотки крупного рогатого скота), инкубировали при концентрации 10^6 кл/мл 4 ч при 37 °С.

Культивирование клеток с ингибитором РНК-полимеразы II альфа-аманитином. Лимфоциты переводили в инкубационную среду (10 % фетальная сыворотка крупного рогатого скота в растворе Хенкса с 1 ммоль/л НЕРЕС («Fluka»)). Далее делили на три фракции. Первую — необлученных лимфоцитов с концентрацией клеток 10^6 кл/мл — инкубировали при добавлении в среду альфа-аманитина в разных дозах при 37 °С в течение 4 ч. В инкубационную среду второй фракции G_0 -лимфоцитов человека добавляли разные дозы альфа-аманитина (5; 1; 0,5; 0,1; 0,01; 0,001 мкг/мл), далее инкубировали в течение 2 ч до облучения и 2 ч — после облучения. Контрольную фракцию инкубировали без альфа-аманитина при 37 °С в течение 4 ч.

Приготовление клеточных препаратов. Клетки всех фракций помещали в 0,075 моль/л раствор KCl, инкубировали 20 мин при 37 °С и 10 мин осаждали центрифугированием. Полученные осадки гипотонированных лимфоцитов переводили в холодную фиксирующую смесь — метанол/ледяная уксусная кислота (3/1) — и центрифугировали, повторяя эту операцию дважды. Переведенный в малый объем фиксатора клеточный препарат переносили на влажные охлажденные предметные стекла и высушивали.

Нерадиоактивная гибридизация in situ (FISH). В работе использовали зонд на прицентромерный локус первой хромосомы (1q12). Его наносили на препарат и под покровным стеклом проводили денатурацию 7 мин при 75 °С.

Ренатурацию осуществляли во влажной камере при 37 °С в течение ночи. После этого стекла выдерживали 7 мин при 42 °С в растворе, содержащем двукратный SSC и 50 % формамид, затем 5 мин при той же температуре в растворе двукратного SSC. И, наконец, при том же тепловом режиме клетки отмывали 1 мин в 0,1 моль/л Na-фосфатном буфере (рН 8), содержащем 0,1 % Твин-20. Затем на стекла наносили авидин-FITC и под слоем парафильма инкубировали 30 мин во влажной камере при 37 °С. Завершали этот этап нанесением на стекла флуоресцентного красителя (пропидиум йодид, DAPI). Препараты накрывали покровными стеклами и микроскопировали.

Анализ изображений и статистическая обработка. Для сканирования изображения клеток использовали микроскоп Axioplan («Opton», Германия) и цифровую камеру DC 290 («Kodak», США). Диаметр ядер, их площади и другие параметры клеток определяли с помощью компьютерных программ анализа изображений, созданных программистами фирмы «Альфа-проект» (Москва). Данные представляли в виде гистограмм частотного распределения гибридизационного сигнала 1q12 по нормированному радиус-вектору клеточного ядра. Для каждого распределения использовали данные, полученные на 500 клетках (1 000 гибридизационных сигналов). Мы использовали математическую модель распределения сигнала на радиус-вектор ядра [5]. Достоверность определяли по методу Колмогорова—Смирнова.

Результаты и обсуждение

Возрастные различия способности к репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации

Используя модель распределения сигнала на радиус-вектор, мы подтвердили, что интактные G_0 -лимфоциты (молодых и пожилых доноров) имеют значения максимума на радиус-векторе, приближенные к единице, что означает максимально удаленное, примембранное, расположение зонда на первых хромосомах (1q12).

Мы установили, что в G_0 -лимфоцитах от доноров 20–25 лет при адаптивном ответе происходит перемещение гомологичных хромосом от периферии ядра к центру. При этом достоверно отмечается сближение первых хромосом между собой.

Мы обнаружили, что сближение гомологичных хромосом достоверно ограничено у доноров старше

70 лет в ответ на адаптивные дозы радиации, то есть как интактные, так и облученные клетки пожилых доноров имеют максимум распределения сигнала на радиус-векторе, приближенный к единице, что означает максимально удаленное, примембранное, расположение зонда на первых хромосомах (1q12) и отсутствие реакции адаптивного ответа (рисунки).

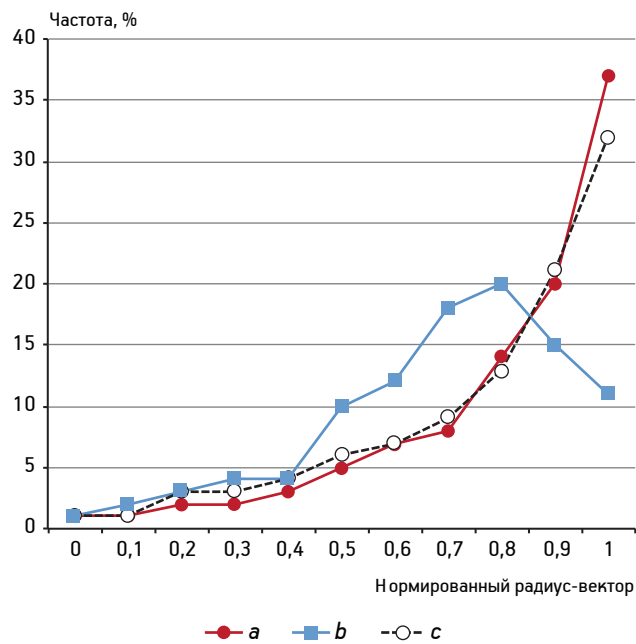
Так как сближение гомологичных хромосом считается необходимым для репарации с использованием гомологичной рекомбинации, а при адаптивном ответе происходит ее индукция, то можно сделать вывод, что клетки молодых доноров способны осуществлять репарацию ДНК с использованием гомологичной рекомбинации, по крайней мере первую ее фазу — сближение гомологичных хромосом, а клетки доноров старого возраста показывают затруднение в ее осуществлении.

Наше предположение, что прогрессивная конденсация хроматина с возрастом структурно мешает репарации ДНК, приводя к изменению способности хромосом сближаться, нашло косвенное подтверждение.

Индукция одной из фаз репарации с использованием гомологичной рекомбинации ингибитором РНК-полимеразы II на клетках молодых и пожилых доноров как попытка найти «лекарство от старости»

Мы обнаружили, что клетки здоровых молодых доноров, а также клетки доноров старше 70 лет отзываются сближением хромосом в ответ на их инкубацию с ингибитором РНК-полимеразы II альфа-аманитином.

Кроме того, особую роль альфа-аманитина можно увидеть в его действии на клетки с мутацией в гене *BRC A1* и *BRC A2*. Сближение гомологичных хромосом в таких клетках в ответ на малые дозы радиации затруднено [5]. При воздействии ингибитора РНК-полимеразы II альфа-аманитина в дозе, равной 0,5 мкг/мл, в этих клетках было обнаружено достоверное сближение гомологичных хромосом 1 (1q12). Вызванное альфа-аманитином перемещение исследуемых локусов в клетках доноров старше 70 лет и доноров-носителей мутаций *BRC A1* и *BRC A2* было абсолютно таким же, как и перемещение гомологов в клетках молодых доноров, индуцированное X-радиацией и ингибированием РНК-полимеразы II. Это говорит об особой, неоднозначной роли альфа-аманитина или самой РНК-полимеразы II в работе репарационной системы. В данных экспериментах альфа-аманитин



Частотное распределение гибридационного сигнала локуса 1q12 хромосомы 1 по нормированному радиус-вектору ядра в лимфоцитах человека в разных возрастных группах.

По оси абсцисс — нормированный радиус-вектор (0 — центр ядра); по оси ординат — частоты гибридационного сигнала, %; a — распределение контрольных C_0 -лимфоцитов; b — облученных (10 cГр) клеток доноров младше 25 лет; c — облученных (10 cГр) клеток доноров старше 70 лет. Распределения контрольных и облученных лимфоцитов достоверно различаются с вероятностью 99,9 %

проявил себя как универсальный индуктор первой фазы гомологичной рекомбинации, наделяя клетки доноров старше 70 лет свойствами клеток, полученных от доноров молодого возраста.

Также было показано, что индуцированное перемещение локусов хромосом 1q12, вызываемое альфа-аманитином, близко к такому же перемещению в стимулированных к делению S и G_2 -лимфоцитах [6]. Это свидетельствует о стимуляции лимфоцитов ингибитором РНК-полимеразы II альфа-аманитином, что также характерно для молодых клеток.

Альфа-аманитин является токсичным препаратом, и его минимальная концентрация, при которой наблюдали сближение гомологичных хромосом, составляет 0,01 мг/мл. Хотя эта концентрация достаточно низка, но, к сожалению, даже доза в 20 раз меньшая является сублетальной для человека [14]. К сожалению, дальнейшее уменьшение дозы не вызывало транспозиции гомологичных локусов.

Обнаружили также, что количество клеток с индуцированным альфа-аманитином перемещени-

ем гомологичных локусов остается таким же при последующем воздействии 10 сГр X-излучения. То есть суммирования эффекта сближения при одновременном использовании данных индукторов не происходит.

Нарушение процессов репарации ДНК приводит к развитию многочисленных синдромов, в частности синдромов ускоренного старения — прогерий, таких как синдром Вернера, синдром Хатчинсона—Гилфорда, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блюма и др. [3, 4]. Для естественного старения также характерно нарушение процессов репарации ДНК, и мы полагаем, что оно может в некотором приближении рассматриваться как такой синдром, так как неспособность к транспозиции гомологичных хромосом в клетках доноров старше 70 лет свидетельствует о невозможности репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации. Такие нарушения приводят к нестабильности генома, сопровождающейся высоким уровнем хромосомных aberrаций, потерей гетерозиготности, малигнизацией, смертью клеток, что характерно для старых клеток, в которых показано уменьшение количества событий рекомбинации [9]. Кроме того, в литературе отмечается прямая зависимость между степенью конденсации хроматина и частотой хромосомных aberrаций.

Мы полагаем, что описанное нами нарушение сближения хромосом, вызванное прогрессирующей конденсацией хроматина с возрастом, является одной из причин, по которой происходит нарушение способности к репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации. Эти нарушения захватывают, в частности, теломерную ДНК: может быть затруднена гомологичная рекомбинация теломер — альтернативный способ их удлинения при отсутствии теломеразы [1, 10]. Вероятно, конденсация хроматина может быть как причиной накопления мутаций, так и дополнительной причиной укорочения теломер, а следовательно, причиной старения. Данный процесс происходит в течение всей жизни организма и ведет к пространственному затруднению многих клеточных функций и является звеном патогенеза старения.

Ограничение способности к адаптивному ответу может быть использовано в качестве маркера старения, характеризующего его степень. Также нарушение способности к репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации может быть рассмотрено как звено патогенеза старения, как часть порочного круга, приводящего к накоплению мутаций при старении.

Достаточно обнадеживающим является тот факт, что, несмотря на затруднение репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации, найден агент, позволяющий его преодолеть в клетках старых доноров и в клетках с мутациями, сопряженными с нарушениями репарации, — альфа-аманитин.

Заключение

Можно говорить об особой роли альфа-аманитина или РНК-полимеразы II в работе репарационной системы. Действие альфа-аманитина в очень низких дозах стимулирует начальную фазу репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации даже в тех клетках, в которых она была затруднена. Кроме того, альфа-аманитин играет особую роль в работе клетки, возможно, он способствует деконденсации хроматина в старых клетках и запускает обходной механизм репарации в клетках с наследственными дефектами репарации ДНК. Однако эффективные дозы данного агента являются токсичными, и на данный момент не найден другой агент, индуцирующий гомологичную репарацию в старых клетках в нетоксичных дозах.

Тем не менее, нам кажется перспективным дальнейшее исследование действия альфа-аманитина на клетки, в которых, в силу каких-либо причин, ограничена способность репарации ДНК с использованием гомологичной рекомбинации на начальном этапе сближения хромосом, которое надежно выявляется примененным в данной работе методом, а также поиска других агентов, индуцирующих репарацию.

Литература

1. Михельсон В. М., Гамалей И. А. Укорочение теломер — основной механизм естественного и лучевого старения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 3. С. 1–7.
2. Пелевина И. И., Алещенко А. В., Антошина М. М. и др. Адаптивный ответ в разных митотических циклах после облучения // Цитология. 2009. Т. 51. № 1. С. 78–83.
3. Спивак И. М. Наследственные болезни с первичными и вторичными дефектами репарации ДНК // Цитология. 1999. № 41. С. 338–380.
4. Спивак И. М. Дискриминация гетерозиготного носительства атаксии-телеангиэктазии методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа // Цитология. 2007. Т. 49. № 1. С. 55–61.
5. Спитковский Д. М., Вейко Н. Н., Моисеева О. С. и др. Структурные преобразования хроматина как процесс его самоорганизации в клетках эукариот и проблема репарации ДНК // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 5. С. 517–535.
6. Abdel-Halim H. I., Jmam S. A., Badr F. M. и др. Ionizing radiation-induced instant pairing of heterochromatin of homologous

chromosomes in human cells // *Cytogenet. Genome Res.* 2004. Vol. 104. P. 193–199.

7. Gerson S. L., Reese J., Kenyon J. DNA repair in stem cell maintenance and conversion to cancer stem cells // *Ernst Schering Found Symp Proc.* 2006. 5. P. 231–244.

8. Harman D. Free radical theory of aging: history // *EXS.* 1992. Vol. 62. P. 1–10.

9. McMurray M. A., Gottschling D. E. An age-induced switch to a hyper-recombinational state // *Science.* 2003. Vol. 301. № 5641. P. 1908–1911.

10. Rai R., Chang S. Probing the telomere damage response // *Methods Mol. Biol.* 2011. Vol. 735. P. 145–150.

11. Rodier F., Coppe J. P., Patil C. K. et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion // *Nat. Cell Biol.* 2009. Vol. 11. P. 973–979.

12. Sanz A., Stefanatos R. K. The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view // *Curr. Aging Sci.* 2008. Vol. 1. № 1. P. 10–21.

13. Sikora E., Arendt T., Bennett M., Narita M. Impact of cellular senescence signature on aging research // *Aging Res Rev.* 2011. Vol. 10. № 1. P. 146–152.

14. Zheleva A., Tolekova A., Zhelev M. et al. Free radical reactions might contribute to severe alpha amanitin hepatotoxicity — a hypothesis // *Med. Hypotheses.* 2007. Vol. 69. № 2. P. 361–367.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 614–619

A. Bernadotte¹, V. M. Mikhelson², I. M. Spivak^{2,3}, G. A. Ryzak⁴

THE INFLUENCE OF AGE OF DONORS ON THE ABILITY OF CELLS TO HOMOLOGOUS RECOMBINATION DNA REPAIR

¹ Karolinska Institutet, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Novum, fl. 5, Stockholm S-141 86, Sweden; ² Institute of Cytology, RAS, 4 Tikhoretsky pr., St. Petersburg 194064; ³ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; ⁴ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Old and young donors cells show different ability to homologous recombination (shown on the first stage — the chromosome transference) *in vitro*, that we suppose could be the reasons of the genome instability in aging. Homologous recombination, induced by X-radiation, is limited in cells taken from donors older than 70 years. Alpha-amanitin, the RNA-polymerize II repressor, in toxic doze, could induce the chromosome transference in the cells from all studied groups: from old and young donors and donors with repair process defect (with *BRCA 1, 2* mutations). Summarized effect of X-radiation and alpha-amanitin does not increase the induction of the chromosome transference.

Key words: *aging, homologous recombination, alpha-amanitin, RNA-polymerize, adaptive response*

П. М. Маслюков¹, М. Б. Корзина¹, В. В. Порсева¹, Е. Ю. Быстрова², А. Д. Ноздрачёв²

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНОВ*

¹ Ярославская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: mpm@yuma.ac.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Россия, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Сенсорные нейроны представляют собой гетерогенную популяцию нейронов, различающихся по морфологическим, рецепторным и иммуногистохимическим характеристикам. Большинство крупных нейронов с миелинизированными волокнами группы А_δ содержит белок нейрофиламентов 200 кДа (НФ200), часть малых афферентных нейронов спинномозговых узлов способна связывать изолектин Б4 (ИБ4). Чувствительные нейроны могут содержать разные типы тирозинкиназ (А, В и С) и отличаются по составу нейротрансмиттеров. Нейропептиды выявляются, преимущественно, в нейронах малого и среднего размера. Доля нейронов, содержащих тирозинкиназу А, уменьшается, а доля нейронов, позитивных к НФ200, ИБ4, веществу Р и КГРП, возрастает в раннем постнатальном онтогенезе. Рост и развитие сенсорных нейронов, особенно в эмбриональном периоде, осуществляется под влиянием нейротрофинов.

Ключевые слова: сенсорные нейроны, нейротрансмиттеры, тирозинкиназы, онтогенез

Работами последних лет установлено, что чувствительные ганглии представляют собой гетерогенную популяцию нейронов [3, 7, 9, 24, 48, 95]. Сенсорные нейроны неоднородны по морфологическим, гистохимическим, рецепторным и иммуногистохимическим характеристикам [1, 4–6, 16, 17, 23, 50], а также по связям с органами-мишенями [37, 57].

Большинство крупных нейронов с миелинизированными волокнами группы А_δ содержит белок нейрофиламентов с молекулярной массой 200 кДа (НФ200). Другая часть малых афферентных нейронов спинномозговых узлов (СМУ) способна связывать изолектин Б4 *Griffonia simplicifolia* (ИБ4) [21, 84, 115]. Считается, что субпопуляция малых нейроцитов проводит болевую информацию, в то время как крупные нервные клетки — проприоцептивные и тактильные импульсы [39, 87].

Сенсорные нейроны различаются и по нейротрансмиттерному составу. К их числу относятся вещество Р, нейрокинины, кальцитонин-генеродственный пептид (КГРП), холецистокинин, соматостатин, глутамат, галанин, вазоинтестинальный полипептид [14, 24, 43, 50, 60, 99]. Некоторые из этих нейропептидов (КГРП, вещество Р, нейрокинин А) выделяются из самих сенсорных окончаний, обеспечивая реализацию «локальной эфферентной функции». Традиционно считалось, что афферентные нейроны лишь воспринимают действие раздражителей и передают возбуждение эфферентным нейронам или интернейронам. Однако в последнее время установлено существование особой группы нейронов — афферентные с эфферентной функцией. Таким образом, часть афферентных волокон выполняет чисто афферентную функцию, другая часть — только местную эффекторную функцию, и, наконец, третья группа волокон способна осуществлять двойную функцию — и афферентную, и местную эффекторную [3, 30, 53].

Нейрофиламент 200 кДа и изолектин Б4 в чувствительных нейронах

Нейрофиламенты являются основным структурным компонентом клеточного каркаса, экспрессируются в нейрональных клетках и необходимы для функционирования аксонального транспорта [27, 103]. В состав нейрофиламентов входит три нейрон-специфических белка, различающихся по молекулярной массе: легкая (68 кДа), средняя (160 кДа), тяжелая (200 кДа). НФ200 служит маркером крупных нейроцитов СМУ, имеющих миелинизированные аксоны и реагирующих на механические стимулы [69, 93]. Так, НФ200 содержат 45 % нейронов нижних грудных и верхних поясничных узлов овец, 15 % нейронов нижних по-

* Работа поддержана РФФИ (гранты 12-04-00621, 13-04-00059), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (соглашения 8290, 8566, 8603).

ясничных узлов и 30 % нейронов верхних грудных и поясничных узлов крыс [5, 7, 99].

ИБ4 связан с поверхностью клеток карбогидратами и определяется в популяции чувствительных нейроцитов, волокна которых не содержат миелина [104, 115]. Способностью связывать *ИБ4* обладают малые нейроны чувствительных узлов, проявляющих *P2X3*-иммунореактивность. *ИБ4*-связывание определяется в плазмолемме и диффузно в цитоплазме [95].

Имеются видовые различия, касающиеся доли нейронов, содержащих *ИБ4* и НФ200. У крыс в поясничных узлах 40 % нейронов связываются с *ИБ4* и столько же иммунореактивны к НФ200 [19]. В то же время, в узлах овец *ИБ4*-позитивные нейроны составляют 79 % клеток, НФ200 — 45 %. При этом у овец *ИБ4*-положительные нервные клетки, в отличие от грызунов, солокализованы с НФ200 [99].

Различаются и соотношения между *ИБ4* и НФ200-иммунореактивными нейронами, иннервирующими разные органы-мишени. Так, например, в чувствительных узлах у крыс *ИБ4* наблюдается в 20 %, а НФ200 обнаруживается в 40 % нейронов, иннервирующих большеберцовую кость. Однако в нейроцитах, иннервирующих кожу, *ИБ4* выявляется в большей доле — 34 %, а НФ200 — примерно в том же количестве — 43 %. При этом *ИБ4*-связывание определяется в малых нейроцитах, а НФ200 — преимущественно, в клетках средних размеров [57].

Нейроны чувствительных узлов, содержащие разные типы кальций-связывающих белков

В настоящее время описаны кальций-связывающие белки, содержащие в своей структуре от двух до шести кальций-связывающих центров [2]. К наиболее распространенным в нервной системе относятся кальбиндин массой 28 кДа, кальретицин и парвальбумин, относящиеся к *EF*-семейству кальций-связывающих белков [13, 100]. В зависимости от концентрации Ca^{2+} , кальций-связывающие белки по-разному взаимодействуют со своими белками-мишенями и регулируют их активность [49, 101].

Кальретицин играет важную роль в регуляции уровня возбудимости клетки и процессах синаптической пластичности, в частности индукции долговременной потенциации в нейронах гиппокампа [26]. У мышей-мутантов, не содержащих кальретицина, отмечаются изменения функциональных

характеристик нейронов ЦНС, в частности увеличенная частота импульсации клеток Пуркиньи и более короткие межспайковые интервалы [32].

Кальбиндин выполняет функцию не только кальциевого буфера, но и кальциевого сенсора. При связывании кальция может изменяться конформация белковой молекулы и активироваться мио-инозитолмонофосфатаза-1, ключевой фермент инозитолтрифосфатного пути, а также *Ran*-связывающий белок *M* [78, 100]. Кальбиндин, связывая кальций, может регулировать внутриклеточные ответы на физиологические стимулы и защищать клетки от кальций-опосредованной нейротоксичности [70]. Также кальбиндин играет важную роль в защите клеток от процессов апоптоза путем ингибирования ключевого фермента каспазы-3 [18]. Среди факторов, регулирующих развитие синапсов и их пластичность, важную роль играет поддержание определенной концентрации ионов Ca^{2+} , и важная роль в этом отводится кальбиндину [101].

В узлах взрослой крысы доля кальретицин-иммунопозитивных нейронов составляет 5–8 %, кальбиндин — 20–30 % [12, 28]. Сходная доля кальбиндин-иммунореактивных нейронов выявлялась и в других чувствительных узлах — чувствительном узле блуждающего нерва (ЧУБН) и тройничном ганглии (ТГ) [98].

Сенсорные нейроны, содержащие разные типы тирозинкиназ

Семейство тирозинспецифических протеинкиназ относится к каталитическим белкам-рецепторам, однократно пронизывающим мембрану. Каталитический домен находится с внутренней стороны плазматической мембраны. При связывании лиганда они активируются и переносят фосфатную группу от АТФ на гидроксильную группу тирозинового остатка в определенных белках. Выделяют типы тирозинкиназ: *A* (ТркА), *B* (ТркВ) и *C* (ТркС). ТркА и ТркС являются высокочувствительными к фактору роста нервов (ФРН) и нейротрофину 3 (НТЗ), ТркВ — к мозговому нейротрофическому фактору (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [40].

ФРН способствует выживанию симпатических и чувствительных нейронов, происходящих из нейронального креста [111]. В отличие от симпатических, выживаемость нейроцитов чувствительных узлов перестает зависеть от ФРН в первые несколько дней жизни. Однако в первые 2 нед пост-

натального развития специфические ноцицептивные нейроны с немиелинизированными и тонкими миелинизированными волокнами зависят от ФРН [72]. У взрослых крыс около 40 % зрелых нервных клеток узлов экспрессируют рецептор к ФРН — ТркА, что подтверждает продолжение влияния ФРН на созревшие чувствительные нейроны [16, 82].

У взрослых особей ФРН в нейронах чувствительных узлов регулирует экспрессию вещества Р и КГРП, часто солокализированных с ТркА [102, 114]. Предполагается, что ФРН прямо или косвенно на стадиях эмбрионального развития влияет на доступ к нейронам сигналов от органов-мишеней [90]. Кроме того, введение ФРН вызывает тепловую и механическую гипералгезию, в то время как уменьшение ФРН блокирующими антителами приводит к уменьшению чувствительности к болевым стимулам [72]. Таким образом, дополнительно к поддержанию выживаемости нейронов в период эмбриогенеза и определения специфичности в раннем постнатальном онтогенезе ФРН у взрослых регулирует функциональные свойства ноцицептивных чувствительных клеток. Доказано, что ФРН играет важнейшую роль для выживания нейроцитов на стадиях E11.5 и E15.5. Отсутствие ФРН и ТркА в эмбриональном периоде у мышей увеличивает апоптоз нервных клеток узла [117] и вызывает уменьшение более чем на 95 % немиелинизированных и на 50 % — миелинизированных нервных волокон, включая аксоны Аδ-типа [105]. Исследования на мутантных мышцах показали, что ФРН необходим не только для выживания малых и средних нейронов, включая пептидергические и непептидергические ноцицепторы, но и для сохранения крупных ТркВ- и ТркС-позитивных клеток чувствительных узлов [90, 106, 107].

Установлено, что BDNF и НТЗ влияет на выживаемость чувствительных нейронов в эмбриональном периоде и в первые 2 нед жизни животного [8, 33, 62]. По данным литературы, у новорожденных мышшей при отсутствии BDNF снижается количество ТркВ- и ТркА-иммунореактивных клеток [74]. BDNF также участвует в процессах координации движений и равновесия [38, 58], спецификации медленно адаптирующихся механорецепторов [29], регуляции синаптической возбудимости при передаче болевых стимулов [75, 88]. На ранних стадиях эмбрионального развития нейротрофин 3 необходим для выживания проприоцептивных нейронов узла и установления ими связей с мышцами [67, 91]. Выявлено, что в эмбриональном периоде

(E18.5) у мышшей-мутантов по НТЗ наблюдается уменьшение количества нейронов, содержащих вещество Р и КГРП, связанного, вероятно, с отсутствием эффекта на предшественники дифференцирующихся нейроцитов [10]. В постнатальном периоде НТЗ участвует в процессах установления синаптической передачи между первичными афферентами и мотонейронами передних рогов спинного мозга [31]. Предполагается, что НТЗ посредством рецептора ТркС оказывает обезболивающее действие и участвует в модуляции нейропатической боли [109].

У взрослого человека ТркА определяется в 46 %, ТркВ — в 29 %, ТркС — в 24 % нейронов чувствительных узлов. Также установлено, что ТркВ экспрессируется в разных по размеру нейронах, ТркА — преимущественно, в малых клетках, ТркС — в крупных [59]. У взрослых грызунов также около 40 % нейронов содержат ТркА. Большая часть ТркА-позитивных нейронов крысы представлена мелкими клетками, 92 % из которых содержит КГРП. ТркВ-иммунореактивные нейроны в поясничных узлах крысы выявляются в 26 %, в грудных узлах — в 10 %. ТркС-содержащие нейроны определяются в поясничных узлах крысы в 10 % [81, 83]. Электрофизиологическими методами установлено, что ТркА экспрессируется, в основном, ноцицепторами [41]. У взрослой крысы 98 % нейроцитов ЧУБН экспрессируют ТркВ; ТркА- и ТркС-рецепторы обнаруживаются лишь в единичных нейронах [60].

В то же время, иммунореактивность к разным типам тирозинкиназ зависит и от органа-мишени. Большинство сенсорных нейронов, иннервирующих кожу, содержит ТркА (80 %), ТркС определяется в большой доле клеток, связанных с мышцами. В нейронах, проецирующихся к органам таза, выявляют большую долю ТркА и ТркВ, которые являются солокализированными [40].

Несмотря на ограниченную экспрессию ТркА в малых нейронах взрослых мышшей, удаление гена, отвечающего за синтез ТркА, приводит к уменьшению числа всех малых по диаметру нейроцитов [105]. Предлагается два объяснения. Суть первого заключается в том, что все малые нейроны экспрессируют ТркА, а ИБ4-содержащие в дальнейшем перестают ее экспрессировать [83]. Второе состоит в том, что ИБ4-связанные нейроны вообще ее не экспрессируют, но их жизнеспособность зависит от ТркА-положительных нервных клеток, выделяющих нейротрофины за счет паракринного механизма. Достоверность последнего подтверж-

дают данные, что BDNF и НТЗ выделяются многими нейронами узла во время развития [40].

Рецептор тирозинкиназы *PET* является сигнальным компонентом рецепторов лигандов семейства глиального клеточного нейротрофического фактора (GDNF). Кроме него, существует лигандсвязывающая часть, так называемый рецептор α семейства GDNF ($GFR\alpha 1-4$), находящийся на поверхности клетки [11]. Рецептор тирозинкиназ, относящийся к типу *PET*, выявляется во всех непертидергических нейронах с немиелинизированными волокнами группы С, связывающих ИБ4, которых в чувствительных узлах крыс насчитывается до 60% [22, 23]. Около 50% нейронов поясничных узлов крысы экспрессируют $GFR\alpha 1$, 20% — $GFR\alpha 2$, 20% — $GFR\alpha 3$ [61]. В поясничных узлах взрослой мыши более 90% малых ИБ4-позитивных нейронов содержат *PET*-рецептор [46]. По данным литературы, более 90% *PET*-позитивных нейронов у мыши имеют малые и средние размеры [77].

В чувствительных узлах взрослого человека *PET*-рецептор обнаруживается в 79%, $GFR\alpha 1$ — в 20%, $GFR\alpha 2$ — в 51%, $GFR\alpha 3$ — в 32% нейроцитов. Причем, корецепторы $GFR\alpha 2$ и $GFR\alpha 3$ характерны для малых, $GFR\alpha 1$ и *PET* — для крупных и малых клеток [59]. В 30–40% нейронов ЧУБН взрослой крысы наблюдают коэкспрессию *PET* и $GFR\alpha 1$ [60]. 75% средних и малых по размеру нейроцитов ТГ человека проявляют *PET*-иммунореактивность, 65% — содержат $GFR\alpha 1$, половина из них солокализована с *PET*-рецептором. Также установлено, что и *PET*- и $GFR\alpha 1$ -позитивные нейроны ТГ коэкспрессируют КГРП [97].

Нейротрансмиттеры сенсорных нейронов

Вещество Р и КГРП. Около 60% всех нейронов СМУ представлены малыми по диаметру клетками, имеющими миелиновые волокна Ад-типа и немиелинизированные С-типа [80]. Электрофизиологическими исследованиями установили, что около 90% этих клеток у мыши, крысы, обезьяны и человека выполняют ноцицептивную роль. Малые клетки в соответствии с нейрхимическим фенотипом делятся на два класса [107] — пертидергические и непертидергические. Около половины из них экспрессируют КГРП или вещество Р, а также р75 нейротрофический рецептор и ТркА, ФРН-специфический рецептор Трк. Центральные отростки данных нейроцитов тянут-

ся к поверхностной пластинке заднего рога спинного мозга, где заканчивается много афферентных терминалей. ТркА обнаруживают приблизительно в 80% нейронов поясничных узлов крысы, содержащих вещество Р [60].

Имеются различия по нейрхимическому составу между нейронами СМУ и ЧУБН. Подавляющее большинство нейронов ЧУБН содержит вещество Р. В СМУ крысы вещество Р-иммунореактивных нейронов не превышает 10% [6, 50], однако у овец оно может достигать 42% [99].

КГРП присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. КГРП-содержащие нейроны относятся к классу клеток, имеющих С-, Ад- и А α / β -волокна [80]. Известно две формы КГРП: α -КГРП, преимущественно, содержится в Ад- и С-волокнах тройничного нерва и нейронов спинальных узлов; β -изоформа этого пептида располагается, преимущественно, в нервных сплетениях кишечника [35]. Гистохимические исследования церебральных периваскулярных нервных окончаний и клеток тройничного ганглия показали, что больше половины нейронов содержат КГРП [36, 108]. КГРП — наиболее распространенный нейропептид, обнаруженный в субпопуляции первичных афферентных нейроцитов, составляющих 40–50% нейронов узла, большинство из которых являются ноцицепторами [69].

Количество КГРП-позитивных клеток очень варьирует в зависимости от органа-мишени [21], сегмента спинного мозга [89] и даже между представителями одного вида [112]. В нейронах, иннервирующих кожу, КГРП определяется в 53%, а в чувствительных нейронах, посылающих волокна к кости, — в 23%. КГРП выявляется, преимущественно, в нейронах малого и среднего размера [57].

В узлах блуждающего нерва млекопитающих большее количество КГРП-иммунореактивных нейронов содержится в краниальном чувствительном узле по сравнению с каудальным. У кошек соотношение КГРП-иммунореактивных нейронов в этих узлах составляет 72 и 42%, у крыс — 30 и 10% [43, 56, 113].

КГРП является сильным вазодилататором [76]. В зависимости от дозы, он вызывает подавление нейрогенного сокращения гладких мышц [45] или, наоборот, их сокращение [47]. Наряду с этим, КГРП вместе с веществом Р инициируют развитие нейрогенного воспаления и гипералгезию желудка [65], увеличивают сосудистую и ткане-

вую проницаемость, активируют соединительно-тканые клетки в периферических тканях [52]. В то же время, КГРП может выступать ингибитором вещества P . Поэтому сосуществование КГРП с субстанцией P можно объяснить усилением передачи, опосредуемой веществом P , за счет его деградации [71]. Предполагается, что вещество P и КГРП нейроцитов поясничных узлов участвуют в регуляции интраганглионарного кровотока [64].

В ЧУБН примерно половина КГРП-иммунореактивных нейронов содержит вещество P ; в свою очередь, почти все вещество P -иммунореактивные нейроны являются КГРП-иммунореактивными [51, 55]. В ТГ взрослого человека обнаружено около 40 % КГРП-иммунореактивных нейроцитов; 18 % нервных клеток проявляют иммунореактивность к веществу P . Менее 5 % КГРП-иммунопозитивных нейронов тройничного ганглия являются NOS-положительными (NOS — NO-синтаза) [108]. Выявлено, что 84 % КГРП-иммунореактивных клеток СМУ взрослой крысы обнаруживают сококализацию с $TrkA$, 6 % — с $TrkC$, коэкспрессии с $TrkB$ у данного типа клеток не выявлено [60].

Оксид азота. К числу нейротрансмиттеров сенсорных нейронов относятся также мелкие молекулы, в частности оксид азота (NO). Имеются достаточно противоречивые данные, свидетельствующие о проноцицептивном и антиноцицептивном действии NO в сенсорных нейронах. NO может играть роль в процессах сенситизации за счет синтеза цГМФ и последующего фосфорилирования специфических мембранных белков опосредованного через протеинкиназу C . NO также может активировать разные типы TRP (transient receptor potential) каналов, включая TRPC5, TRPV1, TRPV3, TRPV4 и TRPA1. Активация NOS может потенцировать тетродотоксин-резистивные Na^+ токи, что способствует воспалительной гипералгезии и снижению болевого порога. Возможное антиноцицептивное действие NO связано с открытием АГФ-чувствительных K -каналов на мембране ноцицепторов, приводящее к гиперполяризации и снижению возбудимости [94].

Фермент синтеза оксида азота — NOS — связана с НАДФН-диафоразой. У крыс в чувствительных узлах с первого шейного по четвертый грудной и со второго поясничного до последнего крестцового данные клетки составляют менее 2 % от общего количества нейронов узла, однако их много (до 50 %) с пятого грудного по первый поясничный узел [110]. У овец с 13-го грудного по вто-

рой поясничный узел, доля нейронов, содержащих NOS, составляет 44 % [99].

В ТГ взрослой крысы выявлено небольшое количество NOS-позитивных нейронов, в то время как в ЧУБН их значительно больше — до 30 % [116]. У человека в ТГ определяется 15 % NOS-позитивных нейронов. Также у человека большинство сенсорных нейронов блуждающего нерва являются NO-положительными и одновременно вещество P -негативными [108].

Возрастные изменения сенсорных нейронов с разными нейрохимическими характеристиками

Нейроны, содержащие НФ200, ИБ4 и разные виды кальций-связывающих белков в онтогенезе. ИБ4 не обнаруживается в нейронах СМУ у эмбрионов грызунов, и первые ИБ4-положительные нейроны выявляются лишь у новорожденных животных. В первую неделю жизни доля ИБ4-позитивных клеток быстро нарастает, и к концу 2-й недели жизни доля этих нейронов соответствует взрослому организму [98]. Однако, по некоторым данным, ИБ4-содержащие нейроны определяются и в эмбриональном периоде, по меньшей мере на 17-й день эмбрионального развития [19].

НФ200-иммунопозитивные нейроны обнаруживаются в эмбриональном периоде, однако доля НФ200-содержащих нейронов в различных чувствительных узлах меняется разнонаправленно. Доля их в СМУ и в ЧУБН между 16-м эмбриональным днем и моментом рождения возрастает с 12 до 30 % и с 3 до 12 %, соответственно, однако уменьшается в ТГ с 49 до 31 %. Тем не менее, в первые 2 нед жизни доля НФ200-нейронов возрастает в СМУ и ТГ на треть, а в ЧУБН — в 2,5 раза [98]. В СМУ возрастные изменения в количественном содержании НФ200-нейронов являются зависимыми от сегментарного уровня до 20-го дня жизни, после чего субпопуляция иммунореактивных нейронов отличается относительной стабильностью, что сохраняется до годовалого возраста [5].

Установлено, что в культуре клеток чувствительных узлов эмбрионов цыплят на стадии Е6 эмбрионального развития кальретинин-иммунореактивности не выявлено, в то время как на стадии Е10 обнаруживается сильная иммунопозитивность сразу же после прикрепления к культуре в чашке Петри. Авторы полагают, что экспрессия кальретинина *in vitro* сходна с *in vivo*, и экспрессия

гена, ответственного за синтез кальретинина, зависит от установления связи с органами-мишенями [63].

Иммуногистохимическим методом установлено, что кальретинин в СМУ крысы экспрессируется во время двух фаз развития: 1-я фаза — между E11 и E14 стадией, когда кальретинин определяется приблизительно в 75 % клеток; 2-я фаза — от 17-го дня эмбрионального развития и в течение всего постнатального онтогенеза, где кальретинин выявлен менее чем в 8 % нервных клеток. Между данными периодами кальретинин в нейронах узлов не обнаруживался. Предполагается, что кальретинин на ранних стадиях развития выступает в роли регулятора Ca^{2+} до тех пор, пока нейтрофины не начнут принимать участие в более тонкой регуляции концентрации иона [12].

Особенности возрастной экспрессии разных типов тирозинкиназ. ТркА начинает экспрессироваться в нейронах СМУ на стадии E12. Небольшая часть *PET*-позитивных, ТркА-негативных нейронов обнаруживается на стадии E12. Однако большая часть *PET*-позитивных нервных клеток возникает из ТркА-положительных нейронов. На стадии E16 многие малые и средние ТркА-иммунопозитивные нейроны начинают экспрессировать *PET* [83]. После рождения животного (между 5-м и 10-м днем жизни) экспрессия ТркА в данных клетках начинает уменьшаться. Окончательное разделение на ТркА- и *PET*-популяции завершается между 2-й и 3-й неделей жизни [77, 83]. У взрослых мышей коэкспрессия ТркА и *PET* обнаруживается приблизительно в 9 % нейронов СМУ [46]. ФРН контролирует экспрессию *PET* и его корецепторов $GFR\alpha 1$ и $GFR\alpha 2$. Выявлено, что между 2-й и 3-й неделей жизни ФРН через *PET* подавляет экспрессию ТркА в *PET*/ТркА-позитивных нейронах СМУ, тем самым увеличивая популяцию *PET*-содержащих нейронов. Доказано, что *PET* в СМУ на постнатальных стадиях регулирует процессы созревания непертидергических ноцицепторов, а также необходим для их выживания, трофики и поддержания нормальных размеров сомы [46, 77]. При дефиците *PET* происходит гипертрофия нейронов данного типа, при этом пептидсодержащие ноцицепторы и проприоцептивные нейроны не изменяются. В эпидермисе у мыши отсутствие *PET* вызывает снижение количества периферических отростков непертидергических нейронов. Кроме того, у *PET*-мутантных мышей на стадии P14 в СМУ увеличивается более чем в 6 раз доля ТркА-иммунореактивных нейронов, экспресси-

рующих ИБ4, и в 4 раза уменьшается доля нейроцитов, коэкспрессирующих ТркА и КГРП [77]. Установлено, что *PET*-рецепторы участвуют в процессах нейрогенного воспаления, увеличивают чувствительность животных к холоду, к механическим стимулам, но не влияют на чувствительность к теплу [44].

Экспрессия разных типов Трк-рецепторов в нейронах СМУ грызунов впервые наблюдается в период нейрогенеза (E10–E13), указывающая на то, что клетки предварительно уже были дифференцированы за счет активации определенных генов [42]. Иммуногистохимическими методами установлено, что отдельные ТркА-позитивные клетки в нейронах СМУ шейного и поясничного отделов у эмбрионов мыши впервые выявляются на стадии E10.5 [96, 117]. На стадии E.11 около 20 % нейроцитов СМУ проявляют ТркА-иммунореактивность, и их количество резко возрастает в последующие два дня — до 80 %, и к моменту рождения не изменяется [42]. В постнатальном онтогенезе доля нейронов, содержащих ТркА, снижается. К 14–21-му дню жизни количество таких нейроцитов уменьшается почти вдвое и далее не изменяется [20, 82]. В ТГ мыши на стадии E10.5 обнаружены лишь отдельные клетки, содержащие ТркА; к E12.5 их доля возрастает до 75 %. К стадии E15.5 количество ТркА-положительных нейронов понижается до 50 % [54]. В эмбрионезе крысы количество ТркА-содержащих нейроцитов в ТГ возрастает в период с E12 по E18 [15].

Резкое уменьшение доли ТркА-экспрессирующих нейронов наблюдается после 2-го дня жизни — возраста, когда нейроны СМУ теряют зависимость от ФРН, необходимого для выживания. Данный факт указывает на то, что популяция ТркА-иммунореактивных нервных клеток снижается вследствие уменьшения синтеза рецепторов ФРН, а не смерти клеток [83]. Литературные данные свидетельствуют о том, что чувствительные нейроны периферической нервной системы прекращают экспрессию ТркА в промежутки времени между нейрогенезом и установлением связей с органами-мишенями [117, 118]. Вероятно, это позволяет местным источникам нейротрофинов поддерживать нейроны, пока они не получат доступ к трофическим факторам органов-мишеней. Экспрессия ТркА наблюдается и у части нейронов взрослых особей, то есть нейротрофины продолжают действовать и на зрелые клетки [119]. Часть ТркА-иммунореактивных нейронов дифференцируется в ИБ4-содержащие нейроны. Впервые в

нижних поясничных узлах мышцы иммуногистохимическим методом ИБ4 выявлен у новорожденных животных в малых нейронах, большинство из которых были солокализованы с ТркА [83].

ТркВ-иммунореактивность проявляют около 40 % нейронов грудных и поясничных узлов мышцы на стадии Е.11. На стадии Е13-Е15 от 8–10 % нейроцитов СМУ крысы и мыши являются ТркВ-иммунопозитивными [73]. У мышцей к моменту рождения число таких нервных клеток не изменяется [42], в то же время у взрослых крыс доля ТркВ-положительных клеток увеличивается в поясничных узлах и остается без изменений в грудных [81, 82]. На стадии Е10.5 в ТГ эмбрионов мыши ТркВ выявлена в 15 % нейроцитов, к Е11.5 их количество увеличивается в 8 раз, понижаясь до 40 % к Е15.5 [54].

У мышцей в грудных и поясничных узлах на стадиях Е10.5—Е11 около 70 % нейронов, а в шейных — практически все нервные клетки экспрессируют ТркС [42, 96]. В поясничных и крестцовых узлах к стадии Е13 доля таких нейронов снижается почти в 7 раз и далее не изменяется [42]. В нейронах ТГ у тех же животных на стадии Е10.5 ТркС экспрессируется приблизительно в 35 % клеток, к Е11.5 их количество увеличивается в 5 раз и, далее понижаясь, на Е15.5 не определяется [54]. Пик экспрессии ТркВ и ТркС в нейронах ТГ крысы наблюдается на Е12, а на Е16—Е18 выявляют лишь отдельные клетки [15]. Также установлено, что в ТГ, грудных и поясничных СМУ у мыши экспрессия ТркС, как и ТркВ, определяется в постмитотических нервных клетках [42, 54].

Существует предположение, что максимальные уровни экспрессии ТркВ и ТркС в нейронах ТГ на стадиях Е11—Е12 объясняются более высокой зависимостью выживаемости нейронов от BDNF и НТЗ, которые в этот период вырабатываются в больших количествах, в то время как относительно небольшая доля ТркА-положительных нейроцитов на тех же стадиях связана с их низкой чувствительностью к вышеупомянутым нейротрофинам. На стадии Е12.5, когда уровень экспрессии ТркА в нейротах достигает максимальных значений, и более поздних стадиях эмбрионального развития, выживаемость нервных клеток начинает поддерживаться, в основном, ФРН [34, 54]. Некоторые авторы также полагают, что уменьшение количества нейронов, содержащих ТркА, ТркВ и ТркС, в ходе нейрогенеза связано с апоптозом клеток ТГ, вероятно, вследствие конкуренции за нейротрофины [42, 54].

На стадии Е.11.5 в 75 % нейроцитов поясничных СМУ у мыши наблюдается коэкспрессия ТркВ и ТркС [66]. Доля таких нейронов резко снижается до 10 % к стадии Е.12.5, а на стадии Е.14.5 солокализация не обнаруживается. В ТГ же эмбрионов мыши на Е11.5 доля нервных клеток, экспрессирующих ТркА/ТркС, составляет 9 %, ТркВ/ТркС — 10 %, ТркВ/ТркА — 24 %; на Е12.5 — 5, 6 и 2 %, соответственно. На более поздних стадиях эмбрионального развития нейронов, содержащих более одного типа Трк-рецепторов, не выявлено [54]. Коэкспрессия разных типов Трк в культуре клеток ТГ эмбрионов крысы определяется на стадии Е16 [86]. Предполагается, что исчезновение нейроцитов, экспрессирующих несколько типов Трк-рецепторов, связано с переключением на экспрессию какого-либо одного типа после процесса нейрогенеза [92].

Возрастные изменения нейротрансмиссерного состава нейронов чувствительных узлов

Данные о возрастных изменениях нейропептидного состава чувствительных нейронов в литературе крайне малочисленны. В нейронах СМУ крысы вещество Р впервые обнаруживается на стадии Е.19.5, и уровня взрослых животных достигает к рождению [48, 79]. Количество нейронов, проявляющих КГРП-иммунореактивность, в нейротах шейных СМУ увеличивается в период от средней до поздней фетальной стадии [85].

Выявлено, что на стадии Е15 в СМУ крысы КГРП визуализируется в единичных клетках, очень мало таких клеток на стадии Е18.5 [48] и на стадии Е15 у мыши [83]. К 1-му дню жизни их количество устанавливается на уровне 20 %. С этого дня жизни наблюдается высокий уровень солокализации в нервных клетках ТркА и КГРП [83]. В 1-ю неделю жизни доля КГРП-содержащих нейронов возрастает до 30 % и далее не изменяется [6, 48]. Интересно, что нейрохимический фенотип в отношении вещества Р и КГРП устанавливается в эмбриональном периоде еще до установления контакта с органами-мишенями иннервации. Культивирование эмбриональных нейронов СМУ в отсутствие органов-мишеней не влияет на экспрессию в них вышеуказанных нейропептидов [48].

Однако в отношении возрастных изменений КГРП в периферических волокнах данные противоречивы. Установлено, что в воздухоносных путях афферентные волокна, содержащие КГРП, выявляются с момента рождения, причем у крысы со-

держание данного нейрпептида не остается постоянным, а снижается с момента рождения до 21-го дня жизни [25]. В то же время, содержание КГРП в предсердии крысы возрастает после рождения, становится максимальным к 60-му дню, после чего уменьшается [68].

Заключение

Нейроны чувствительных узлов представляют собой гетерогенную популяцию, различающуюся по морфологическим, рецепторным и иммуногистохимическим характеристикам. В онтогенезе разные популяции афферентных узлов развиваются гетерохронно. Рост и развитие сенсорных нейронов, особенно в эмбриональном периоде, осуществляется под влиянием нейротрофинов, в особенности фактора роста нервов, мозгового и глиального клеточного нейротрофических факторов, нейротрофина 3.

Наличие гетерогенных популяций афферентных нейронов, разных по рецепторному и нейрохимическому составу, дает возможность избирательного влияния на отдельные группы нейронов при помощи фармакологических препаратов, что важно, например, при лечении хронических болевых синдромов. Исследование возрастного развития афферентных нейронов позволит не только лучше понять принципы развития нейронных сетей, но также увеличит наши знания о ноцицептивных механизмах.

Литература

1. Берснев В. А. Шейные спинномозговые узлы. М.: Медицина, 1980.
2. Гусев Н. Б. Внутриклеточные Са-связывающие белки // Сорос. образов. журн. 1998. № 5. С. 2–9.
3. Золотарев В. А., Ноздрачев А. Д. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва // Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 2. С. 182–204.
4. Порсева В. В., Стрелков А. А., Шилкин В. В., Маслюков П. М. Возрастные изменения чувствительных нейронов, содержащих кальцитонин ген родственный пептид в условиях дефицита афферентации у крысы // Онтогенез. 2012. Т. 43. № 6. С. 405–412.
5. Порсева В. В., Шилкин В. В., Корзина М. Б. и др. Особенности возрастных изменений НФ200⁺-нейронов чувствительных узлов различных сегментарных уровней при химической деафферентации // Морфология. 2012. Т. 142. № 4. С. 37–42.
6. Порсева В. В., Шилкин В. В., Корзина М. Б. и др. Вещество Р-иммунопозитивные нейроны чувствительного узла спинномозгового нерва крысы в постнатальном онтогенезе // Морфология. 2012. Т. 141. № 1. С. 75–77.
7. Рагинов И. С. и Чельшев Ю. А. Посттравматическое выживание чувствительных нейронов различных субпопуляций // Морфология. Т. 124. № 4. С. 47–50.
8. Agerman K., Hjerling-Leffler J., Blanchard M. P. et al. BDNF gene replacement reveals multiple mechanisms for establishing neurotrophin specificity during sensory nervous system development // Development. 2003. Vol. 30. P. 1479–1491.
9. Aimi Y., Fujimura M., Vincent S. R., Kimura H. Localization of NADPH-diaphorase-containing neurons in sensory ganglia of the rat // J. comp. Neurol. 1991. Vol. 306. № 3. P. 382–392.
10. Airaksinen M. S., Meyer M. Most classes of dorsal root ganglion neurons are severely depleted but not absent in mice lacking neurotrophin-3 // Neurosci. 1996. Vol. 73. P. 907–911.
11. Airaksinen M. S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value // Nat. Rev. Neurosci. 2002. Vol. 3. P. 383–394.
12. Ambrus A., Kraftsik R., Barakat-Walter I. Ontogeny of calretinin expression in rat dorsal root ganglia // Brain Res. Dev. Brain Res. 1998. Vol. 106. № 1. P. 101–108.
13. Andressen C., Blumcke I., Celio M. R. Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells // Cell Tis Res. 1993. Vol. 271. P. 181–208.
14. Aoki Y., Takahashi Y., Ohtori S. et al. Distribution and immunocytochemical characterization of dorsal root ganglion neurons innervating the lumbar intervertebral disc in rats: a review // Life Sci. 2004. Vol. 74. № 21. P. 2627–2642.
15. Arumae U., Pirvola U., Palgi J. et al. Neurotrophins and their receptors in rat trigeminal system during maxillary nerve growth // J. cell Biol. 1993. Vol. 122. P. 1053–1065.
16. Averill S., McMahon S. B., Clary D. O. et al. Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons // Europ. J. Neurosci. 1995. Vol. 7. P. 1484–1494.
17. Babes A., Lorzon D., Reid G. Two population of neurons in rat dorsal root ganglia and their modulation // J. Neurosci. 2004. Vol. 20. № 9. P. 2276–2282.
18. Bellido T., Huening M., Raval-Pandya M. et al. Calbindin-D28k is expressed in osteoblastic cells and suppresses their apoptosis by inhibiting caspase-3 activity // J. biol. Chem. 2000. Vol. 275. № 34. P. 26328–26332.
19. Benn S. C., Costigan M., Tate S. et al. Developmental expression of the TTX-resistant voltage-gated sodium channels Nav1.8 (SNS) and Nav1.9 (SNS2) in primary sensory neurons // J. Neurosci. 2001. Vol. 21. № 16. P. 6077–6085.
20. Bennett D. L., Averill S., Clary D. O. et al. Postnatal changes in the expression of the trkA high-affinity NGF receptor in primary sensory neurons // Europ. J. Neurosci. 1996. Vol. 10. P. 2204–2208.
21. Bennett D. L., Dmietrieva N., Priestley J. V. et al. TrkA, CGRP and IB4 expression in retrogradely labeled cutaneous and visceral primary sensory neurones in the rat // Neurosci. Lett. 1996. Vol. 206. P. 33–36.
22. Bennett D. L., Michael G. J., Ramachandran N. et al. A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury // J. Neurosci. 1998. Vol. 18. P. 3059–3072.
23. Bridges D., Rice A. S. C., Egertova M. et al. Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridization and immunohistochemistry // Neurosci. 2003. Vol. 119. P. 803–812.
24. Bombardi C., Grandis A., Nenzi A. et al. Immunohistochemical localization of substance P and cholecystokinin in the dorsal root ganglia and spinal cord of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) // Anat. Rec. (Hoboken). 2010. Vol. 293. № 3. P. 477–484.
25. Cadieux A., Springall D. R., Muldery P. K. et al. Occurrence, distribution and ontogeny of CGRP immunoreactivity in the rat lower respiratory tract: effect of capsaicin treatment and surgical denervations // Neurosci. 1986. Vol. 19. P. 605–627.
26. Camp A. J., Wijesinghe R. Calretinin: modulator of neuronal excitability // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. Vol. 41. P. 2118–2121.
27. Capano C., Pernas-Alonso R., Poryio U. Neurofilament homeostasis and motoneurone degeneration // BioEssays. 2001. Vol. 23. P. 24–33.

28. Carr P. A., Yamamoto T., Karmy G. et al. Parvalbumin is highly colocalized with calbindin 28kD and rarely with calcitonin gene-related peptide in dorsal root ganglia neurons of rat // *Brain Res.* 1989. Vol. 497. P. 163–170.
29. Carroll P., Lewin G. R., Koltzenburg M. et al. A role for BDNF in mechanosensation // *Nat. Neurosci.* 1998. Vol. 1. P. 42–46.
30. Cervero F., Laird J. M. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events // *J. Neurobiol.* 2004. Vol. 61. P. 45–54.
31. Chen H. H., Tourtellotte W. G., Frank E. Muscle spindle-derived neurotrophin 3 regulates synaptic connectivity between muscle sensory and motor neurons // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 3512–3519.
32. Cheron G., Servais L., Dan B. Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation // *Neurosci.* 2008. Vol. 153. № 1. P. 1–19.
33. Coppola V., Kucera J., Palko M. E. et al. Dissection of NT3 functions in vivo by gene replacement strategy // *Development.* 2001. Vol. 128. P. 4315–4327.
34. Davies A. M. Neurotrophin switching: where does it stand // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997. Vol. 18. P. 111–118.
35. Edvinsson L. CGRP blockers in migraine therapy: where do they act // *Brit. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 155. № 7. P. 967–969.
36. Edvinsson L., Ekman R., Jansen I. et al. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vaso-motor effects // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987. Vol. 7. № 6. P. 720–728.
37. Emanuilov A. I., Shilkin V. V., Nozdrachev A. D., Masliukov P. M. Afferent innervation of the trachea during postnatal development // *Auton. Neurosci.* 2005. Vol. 120. P. 68–72.
38. Ernfors P., Lee K. F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits // *Nature.* 1994. Vol. 368. P. 147–150.
39. Ernfors P., Lee K. F., Kucera J., Jaenisch R. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents // *Cell.* 1994. Vol. 77. P. 503–512.
40. Ernsberger U. Role of neurotrophin signalling in the differentiation of neurons from dorsal root ganglia and sympathetic ganglia // *Cell Tissue Res.* 2009. Vol. 336. P. 349–384.
41. Fang X., Djouhri L., McMullan S. et al. TrkA is expressed in nociceptive neurons and influences electrophysiological properties via Nav1.8 expression in rapidly conducting nociceptors // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 4868–4878.
42. Farinas I., Wilkinson G. A., Backus C. et al. Characterization of neurotrophin and Trk receptor functions in developing sensory ganglia: direct NT-3 activation of TrkB neurons in vivo // *Neuron.* 1998. Vol. 21. P. 325–334.
43. Franco-Cereceda A., Henke H., Lundberg J. M. et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive sensory neurons in animals and man: distribution and release by capsaicin // *Peptides.* 1987. Vol. 8. P. 399–410.
44. Franck M. C., Stenqvist A., Li L. et al. Essential role of Ret for defining non-peptidergic nociceptor phenotypes and functions in the adult mouse // *Europ. J. Neurosci.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 1385–400.
45. Gazelius B., Edwards B., Olgart L., Lundberg J. M. Vasodilatory effects and coexistence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P in sensory nerves of cat dental pulp // *Acta Physiol. Scand.* 1987. Vol. 130. № 1. P. 33–40.
46. Golden J. P., Hoshi M., Nassar M. A. et al. Signaling is required for survival and normal function of non-peptidergic nociceptors // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. № 11. P. 3983–3994.
47. Goodman E. C., Iversen L. L. Calcitonin gene-related peptide: novel neuropeptide // *Life Sci.* 1986. Vol. 38. № 4. P. 2169–2178.
48. Hall A. K., Ai X., Hickman G. E. et al. The generation of neuronal heterogeneity in a rat sensory ganglion // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 2775–2784.
49. Heizmann C. W., Braun K. Changes in Ca(2+)-binding proteins in human neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* 1992. Vol. 7. P. 259–264.
50. Helke C. J., Hill K. M. Immunohistochemical study of neuropeptides in vagal and glossopharyngeal afferent neurons in the rat // *Neurosci.* 1988. Vol. 26. P. 539–551.
51. Helke C. J., Niederer A. J. Studies on the coexistence of substance P with other putative transmitters in the nodose and petrosal ganglia // *Synapse.* 1990. Vol. 5. P. 144–151.
52. Holzer P. Peptidergic sensory neurons on the control of vascular functions mechanisms and significance of the cutaneous and splanchnic vascular beds // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1992. Vol. 121. P. 49–146.
53. Holzer P., Maggi C. A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons // *Neurosci.* 1998. Vol. 86. P. 389–398.
54. Huang E. J., Wilkinson G. A., Fariñas I. et al. Expression of Trk receptors in the developing mouse trigeminal ganglion: in vivo evidence for NT-3 activation of TrkA and TrkB in addition to TrkC // *Development.* 1999. Vol. 126. P. 2191–2203.
55. Ichikawa H., Jacobowitz D. M., Winsky L., Helke C. J. Calretinin-immunoreactivity in vagal and glossopharyngeal sensory neurons of the rat: distribution and coexistence with putative transmitter agents // *Brain Res.* 1991. Vol. 557. P. 316–321.
56. Ichikawa H., Rabchevsky A., Helke C. J. Presence and coexistence of putative neurotransmitters in carotid sinus baro- and chemoreceptor afferent neurons // *Brain Res.* 1993. Vol. 611. P. 67–74.
57. Ivanusic J. J. Size, Neurochemistry, and segmental distribution of sensory neurons innervating the rat tibia // *J. comp. Neurol.* 2009. Vol. 517. P. 276–283.
58. Jones K. R., Farinas I., Backus C., Reichardt L. F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development // *Cell.* 1994. Vol. 76. P. 989–999.
59. Josephson A., Widenfalk J., Trifunovski A. et al. GDNF and NGF family members and receptors in human fetal and adult spinal cord and dorsal root ganglia // *J. comp. Neurol.* 2001. Vol. 440. № 2. P. 204–217.
60. Kashiba H., Ueda Y., Senba E. Coexpression of prepro-tachykinin-A, alpha-calcitonin gene-related peptide, somatostatin, and neurotrophin receptor family messenger RNAs in rat dorsal root ganglion neurons // *Neurosci.* 1996. Vol. 70. P. 179–189.
61. Kashiba H., Uchida Y., Senba E. Distribution and colocalization of NGF and GDNF family ligand receptor mRNAs in dorsal root and nodose ganglion neurons of adult rats // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2003. Vol. 110. P. 52–62.
62. Keeler B. E., Liu G., Siegfried R. N. et al. Acute and prolonged hindlimb exercise elicits different gene expression in motoneurons than sensory neurons after spinal cord injury // *Brain Res.* 2012. Vol. 1438. P. 8–21.
63. Király E., Gotzós V., Celio M. R. In vitro detection of calcitonin immunoreactivity in chicken embryo dorsal root ganglion neurons: a possible developmental marker // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1993. Vol. 76. № 2. P. 260–263.
64. Kobayashi S., Mwaka E. S., Baba H. et al. Microvascular system of the lumbar dorsal root ganglia in rats. Part II: neurogenic control of intraganglionic blood flow // *J. Neurosurg. Spine.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 203–209.
65. Kondo T., Oshima T., Obata K. et al. Role of transient receptor potential A1 in gastric nociception // *Digestion.* 2010. Vol. 82. № 3. P. 150–155.
66. Kramer I., Sigrist M., Nooij J.C. de. et al. A role for Runx transcription factor signaling in dorsal root ganglion sensory neuron diversification // *Neuron.* 2006. Vol. 49. P. 379–393.
67. Kucera J., Fan G., Jaenisch R. et al. Dependence of developing group Ia afferents on neurotrophin-3 // *J. comp. Neurol.* 1995. Vol. 363. P. 307–320.
68. Kuncová J., Slavíková J. Vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin gene-related peptide in the developing rat heart atria // *Auton. Neurosci.* 2000. Vol. 83. P. 58–65.

69. Lawson S. N., Waddell P. J. Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons // *J. Physiol.* 2001. Vol. 435. P. 41–63.
70. Lee D., Obukhov A. G., Shen Q. et al. Calbindin-28kD decreases L-type calcium channel activity and modulates intracellular calcium homeostasis in response to K⁺ depolarization in a rat beta cell line RINr1046-38 // *Cell Calcium.* 2006. Vol. 39. P. 475–485.
71. LeGreves P., Nyberg F., Terenius L., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation // *Europ. J. Pharmacol.* 1985. Vol. 115. № 3. P. 309–311.
72. Lewin G. R., Mendell L. M. Regulation of cutaneous C-fiber heat nociceptors by nerve growth factor in the developing rat // *J. Neurophysiol.* 1994. Vol. 71. P. 941–949.
73. Liebl D. J., Tessarollo L., Palko M. E., Parada L. F. Absence of sensory neurons before target innervation in brain-derived neurotrophic factor-, neurotrophin 3-, and TrkC-deficient embryonic mice // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 9113–9121.
74. Liebl D. J., Klesse L. J., Tessarollo L. et al. Loss of brain-derived neurotrophic factor-dependent neural crest-derived sensory neurons in neurotrophin-4 mutant mice // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2000. Vol. 97. P. 2297–2302.
75. Lin Y. T., Ro L. S., Wang H. L., Chen C. J. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study // *Neuroinflammation.* 2011. Vol. 30. № 8. P. 126–138.
76. Luger T. A. Neuromediators — a crucial component of the skin immune system // *J. dermatol. Sci.* 2002. Vol. 30. № 2. P. 87–93.
77. Luo W., Wickramasinghe S. R., Savitt J. M. et al. A hierarchical NGF signaling cascade controls ret-dependent and ret-independent events during development of nonpeptidergic DRG neurons // *Neuron.* 2007. Vol. 54. P. 739–754.
78. Lutz W., Frank E. M., Craig T. A. et al. Calbindin D28K interacts with Ran-binding protein M: identification of interacting domains by NMR spectroscopy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 303. № 4. P. 1186–1192.
79. Marti E., Gibson S. J., Polak J. M. et al. Ontogeny of peptide and amine-containing neurones in motor, sensory, and autonomic regions of rat and human spinal cord, dorsal root ganglia, and rat skin // *J. comp. Neurol.* 1987. Vol. 266. P. 332–359.
80. McCarthy P. W., Lawson S. N. Cell type and conduction velocity of rat primary sensory neurons with calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity // *Neurosci.* 1990. Vol. 34. P. 623–632.
81. McMahon S. B., Armanini M. P., Ling L. L., Phillips H. S. Expression and coexpression of trk receptors in subpopulations of adult primary sensory neurons projecting to identified peripheral targets // *Neuron.* 1994. Vol. 12. P. 1161–1171.
82. Molliver D. C., Radeke M. J., Feinstein S. C., Snider W. D. Presence or absence of TrkA protein distinguishes subsets of small sensory neurons with unique cytochemical characteristics and dorsal horn projections // *J. comp. Neurol.* 1995. Vol. 361. P. 404–416.
83. Molliver D. C., Snider W. D. Nerve growth factor receptor TrkA is down-regulated during postnatal development by a subset of dorsal root ganglion neurons // *J. comp. Neurol.* 1997. Vol. 381. P. 428–438.
84. Molliver D. C., Wright D. E., Leitner M. L. et al. IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life // *Neuron.* 1997. Vol. 19. P. 849–861.
85. Morris J. L., Anderson R. L., Gibbins I. L. Neuropeptide Y immunoreactivity in cutaneous sympathetic and sensory neurons during development of the guinea pig // *J. comp. Neurol.* 2001. Vol. 437. P. 321–334.
86. Moshnyakov M., Arumäe U., Saarma M. mRNAs for onr, two or three members of trk receptor family are expressed in single rat trigeminal ganglion neurons // *Mol. Brain Res.* 1996. Vol. 43. P. 141–148.
87. Nakamura F., Strittmatter S. M. P2Y₁ purinergic receptors in sensory neurons: contribution to touch-induced impulse generation // *Proc. nat. Acad. Sci.* 1996. Vol. 93. P. 10465–10470.
88. Obata K., Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain // *Neurosci. Res.* 2006. Vol. 55. № 1. P. 1–10.
89. Ohtori S., Takahashi K., Chiba T. et al. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive neurons with dichotomizing axons projecting to the lumbar muscle and knee in rats // *Europ. Spine J.* 2003. Vol. 12. P. 576–580.
90. Patel T. D., Jackman A., Rice F. L. et al. Development of sensory neurons in the absence of NGF/TrkA signaling in vivo // *Neuron.* 2000. Vol. 25. P. 345–357.
91. Patel T. D., Kramer I., Kucera J. et al. Peripheral NT3 signaling is required for ETS protein expression and central patterning of proprioceptive sensory afferents // *Neuron.* 2003. Vol. 38. P. 403–416.
92. Paul G., Davies A. M. Trigeminal sensory neurons require extrinsic signals to switch neurotrophin dependence during the early stages of target field innervation // *Dev. Biol.* 1995. Vol. 171. P. 590–605.
93. Perry M. J., Lawson S. N., Robertson J. Neurofilament immunoreactivity in populations of rat primary afferent neurons: a quantitative study of phosphorylated and non-phosphorylated subunits // *J. Neurocytol.* 1991. Vol. 20. P. 746–758.
94. Petho G., Reeh P. W. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors // *Physiol. Rev.* 2012. Vol. 92. P. 1699–1775.
95. Petruska J. C., Cooper B. Y., Gu J. G. et al. Distribution of P2X₁, P2X₂, and P2X₃ receptor subunits in rat primary afferents: relation to population markers and specific cell types // *J. Chem. Neuroanat.* 2000. Vol. 20. P. 141–162.
96. Phillips H. S., Armanini M. P. Expression of the trk family of neurotrophin receptors in developing and adult dorsal root ganglion neurons // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol.* 1996. Vol. 351. P. 413–416.
97. Quartu M., Serra M. P., Mascia F. et al. GDNF family ligand receptor components Ret and GFRα-1 in the human trigeminal ganglion and sensory nuclei // *Brain Res. Bulletin.* 2006. Vol. 69. P. 393–403.
98. Ruan H. Z., Moules E., Burnstock G. Changes in P2X₃ purinoceptors in sensory ganglia of the mouse during embryonic and postnatal development // *Histochem. Cell Biol.* 2004. Vol. 122. P. 539–551.
99. Russo D., Clavenzani P., Mazzoni M. et al. Immunohistochemical characterization of TH13-L2 spinal ganglia neurons in sheep (*Ovis aries*) // *Microsc. Res. Tech.* 2010. Vol. 73. № 2. P. 128–139.
100. Schmidt H. Three functional facets of calbindin D-28k // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 5. P. 25.
101. Schwaller B. The use of transgenic mouse models to reveal the functions of Ca²⁺ buffer proteins in excitable cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1820. P. 1294–1303.
102. Shadiack A. M., Sun Y., Zigmond R. E. Nerve growth factor antiserum induces axotomy-like changes in neuropeptide expression in intact sympathetic and sensory neurons // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 363–371.
103. Shaw G., Yang C., Ellis R. et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 336. P. 1268–1277.
104. Silverman J. D., Kruger L. Lectin and neuropeptide labeling of separate populations of dorsal root ganglion neurons and associated «nociceptor» thin axons in rat testis and cornea whole-mount preparation // *Somatosens. Res.* 1988. Vol. 5. P. 259–267.
105. Silos-Santiago I., Molliver D. C., Ozaki S. et al. Non-TrkA-expressing small DRG neurons are lost in trkA-deficient mice // *J. Neurosci.* 1995. Vol. 15. P. 5929–5942.
106. Snider W. D., Silos-Santiago I. Dorsal root ganglion neurons require functional neurotrophin receptors for survival during development // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol.* 1996. Vol. 351. P. 395–403.

107. Snider W. D., McMahon S. B. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors // *Neuron*. 1998. Vol. 4. P. 629–632.
108. Tajti J., Uddman R., Möller S. et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1999. Vol. 76. № 2–3. P. 176–183.
109. Tender G. C., Kaye A. D., Li Y. Y., Cui J. G. Neurotrophin-3 and tyrosine kinase C have modulatory effects on neuropathic pain in the rat dorsal root ganglia // *Neurosurgery*. 2011. Vol. 68. № 4. P. 1048–1055.
110. Terenghi G., Riveros-Moreno V., Hudson L. D. et al. Immunohistochemistry of nitric oxide synthase demonstrates immunoreactive neurons in spinal cord and dorsal root ganglia of man and rat // *J. Neurol. Sci.* 1993. Vol. 118. P. 34–37.
111. Thoenen H., Barde Y. A. Physiology of nerve growth factor // *Physiol. Rev.* 1980. Vol. 60. P. 1284–1335.
112. Tonra J. R., Mendell L. M. Effects of postnatal anti-NGF on the development of CGRP-IR neurons in the dorsal root ganglion // *J. comp. Neurol.* 1998. Vol. 392. P. 489–498.
113. Torrealba F. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the nucleus of the tractus solitarius and the cardiac receptors of the cat originates from peripheral afferents // *Neurosci.* 1992. Vol. 47. P. 165–173.
114. Verge V. M., Richardson P. M., Wiesenfeld-Halin Z., Hökfelt T. Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: A novel role in peptide suppression in adult sensory neurons // *J. Neurosci.* 1995. Vol. 15. P. 2081–2096.
115. Wang H., Rivero-Melian C., Robertson B., Grant G. Transganglionic transport and binding of the isolectin B4 from *Griffonia simplicifolia* I in rat primary sensory neurons // *Neurosci.* 1994. Vol. 62. P. 539–551.
116. Wei I. H., Huang C. C., Chang H. M. et al. Neuronal NADPH-d/NOS expression in the nodose ganglion of severe hypoxic rats with or without mild hypoxic preconditioning // *J. Chem. Neuroanat.* 2005. Vol. 29. P. 149–156.
117. White F. A., Silos-Santiago I., Molliver D. C. et al. Synchronous onset of NGF and TrkA survival dependence in developing dorsal root ganglia // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16. P. 4662–4672.
118. Williams R., Ebendal T. Neurotrophin receptor expression during development of the chick spinal sensory ganglion // *Neuroreport*. 1995. Vol. 6. P. 2277–2282.
119. Yan Q., Elliott J. L., Matheson C. et al. Influences of neurotrophins on mammalian motoneurons in vivo // *J. Neurobiol.* 1993. Vol. 24. P. 1555–1577.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 620–630

P. M. Masliukov¹, M. B. Korzina¹, V. V. Porseva¹, E. Yu. Bystrova², A. D. Nozdrachev²

AGE-DEPENDENT CHANGES OF NEUROCHEMICAL PROPERTIES OF SENSORY NEURONS

¹ Yaroslavl State Medical Academy, 5 ul. Revolucionnaya, Yaroslavl 150000; e-mail: mpm@yma.ac.ru;

² Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034, Russia

Sensory neurons represent various groups of neurons differ on their morphological, immunohistochemical and receptor characteristics. The most of large neurons with myelinated A δ fibers contain neurofilament 200 kD (NF200), some small afferent neurons can bind the isolectin B4 (IB4). Also, sensory neurons may include different types of tyrosine kinases (trkA, B and C) and neurotransmitters. Neuropeptides are generally located in small and medium-sized neurons. The proportion of neurons which contain trkA decreases and the percentage of NF200-, IB4-, substance P- and CGRP-positive neurons increases during the early development. Development of different types of sensory neurons fulfill under control of neurotrophins.

Key words: sensory neurons, neurotransmitters, tyrosine kinases, development

Н. Я. Вайсман¹, В. И. Фёдоров², Е. Ф. Немова², Н. А. Николаев³**ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
DROSOPHILA MELANOGASTER ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ТЕРАГЕРЦОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ**¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru;² Институт лазерной физики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 13/3;³ Институт автоматизации и электротехники СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Коптюга, 1

Контроль продолжительности жизни (ПЖ) осуществляется во взаимодействии многих генетических факторов с внешней средой. В связи с развитием в последние годы новых современных технологий с использованием неионизирующего терагерцового излучения (0,1–10 ТГц) становится актуальным изучение влияния этого излучения на живые организмы. В нашем исследовании эффекты терагерцового излучения на выживаемость и ПЖ на фоне стресса дрозофил линии *Oregon R Drosophila melanogaster* были разнонаправленными в зависимости от возраста насекомых. Воздействие на выживаемость в ранние периоды жизни дрозофил было негативным или нейтральным, в поздние периоды — позитивным. В реакции дрозофил на терагерцовое излучение проявились половые различия. Самцы оказались малочувствительными к облучению. У облученных самок выживаемость значительно увеличивалась во второй половине жизни имаго. Облучение дрозофил существенно не отразилось на величинах средней и максимальной ПЖ по сравнению с контрольной группой, но увеличило разрыв между значениями средней ПЖ самцов и самок в этой группе. Механизмы воздействия терагерцового излучения на выживаемость и ПЖ могут быть связаны с изменениями клеточной мембраны, экспрессии генов и сигнальных путей, контролируемых этими признаками.

Ключевые слова: продолжительность жизни, терагерцовое излучение, стресс, половой диморфизм, дрозофила

Продолжительность жизни (ПЖ) — сложный генетически обусловленный признак. У дрозофилы обнаружен ряд генов, вовлеченных в разные пути клеточного метаболизма, отвечающих за ПЖ. Среди них такие, как супрессоры опухоли *p53* и *l(2)gl*, транскрипционный фактор генов теплового шока *hsf*, гены, кодирующие котранспортер карбоновых кислот в цикле Кребса (*Indy*) и белок, связывающий гуанозинтрифосфат, *GTF (Muthuselah)* [3, 5, 19]. В разных инбредных популяциях дрозофилы, ПЖ самцов и самок может

существенно различаться. Время жизни самок часто больше, чем самцов. В лабораторной линии *Oregon R Drosophila melanogaster* самки живут существенно дольше, чем самцы, но разрыв между средними значениями их ПЖ меньше, чем в некоторых других линиях [3, 4].

Контроль ПЖ осуществляем во взаимодействии многих генетических факторов с внешней средой. Проявление генов ПЖ зависит от таких воздействий, как экстремальные температуры, инфекция, ограничение пищи и пространства обитания. Колебания и отклонения от нормы факторов среды вызывают стрессовый ответ у животных. Данные о частой высокой устойчивости долгоживущих организмов к внешним стрессам сформировали представление о зависимости ПЖ от внешнего стресса [22]. Вместе с тем, показано, что мутации генов ПЖ отвечают и за устойчивость животных к разного рода стрессам, и часто продлевают жизнь только в условиях стресса. Например, аллели супрессора опухоли *lgl* сообщают животным устойчивость к тепловому стрессу (29 °С), существенно увеличивая их ПЖ по сравнению с их действием при оптимальной температуре. Условия среды обитания влияют и на взаимодействие разных генов ПЖ [5, 11].

В фундаментальной науке возрос интерес к исследованиям, направленным на изучение взаимодействия с живой материей терагерцового излучения. В ряде исследований получены данные о воздействии терагерцового излучения на биологические системы разного уровня организации. Данные экспериментов определяются не только характеристиками источника и дозой облучения, но и свойствами биологических объектов — изолированных биологических макромолекул, бактерий, клеточных культур, целых организмов [7, 23].

Показано, что облучение вызывает конформационные переходы в молекулах ДНК и белков. В опытах на свежеобранных эритроцитах обнаружено, что излучение снижает осмотическую устойчивость клеточной мембраны и увеличивает спонтанный выход гемоглобина. После облучения изолированных нейронов надпочечного ганглия прудовика, культур разных линий клеток человека обнаружено изменение структуры клеточной мембраны [6, 8].

Излучение влияет на стабильность и пролиферативную активность лимфоцитов человека в культуре клеток [18], вызывает разнонаправленные изменения экспрессии генов в культуре клеток, у бактерий и многоклеточных животных и репрограммирует дифференциацию стволовых клеток млекопитающих. Изменение экспрессии может наблюдаться в нескольких последующих поколениях после воздействия [8, 12, 14, 15, 24]. Высокоинтенсивное излучение может индуцировать клеточную гибель в культуре, стерильность и рецессивные летальные мутации в первом поколении дрозофил. В последующих потомствах облученных животных расширяется спектр мутационных изменений. Излучение низкой интенсивности производит позитивное воздействие и вызывает увеличение плодовитости дрозофил, инициирует уменьшение числа соматических мутаций на крыльях взрослых мух, вызванных γ -облучением в личиночном периоде, усиливает репарацию в области ожогов у человека путем ускорения эпителизации и понижения микробного осеменения [6, 10, 23]. Интересно, что терагерцовое облучение воздействует на поведенческие реакции у самцов мышей, вызывая изменение двигательной активности и повышенную тревожность у животных [2].

В нашем исследовании анализировали изменения важных адаптивных признаков, выживаемости и ПЖ, у самцов и самок модельного объекта дрозофилы после воздействия стресса и последующего терагерцового излучения. Актуальность изучения влияния неионизирующего терагерцового облучения (0,1–10 ТГц) на живые организмы определяется развитием в последние годы новых современных технологий с использованием этого излучения. Их применение планируется в медицинских, военных, охранных и научно-исследовательских целях — от выявления рака до сканирования пассажиров в аэропорту. Терагерцовое излучение может быть связано с потенциальным риском для здоровья человека. Изучение эффектов терагерцового излучения важно для оценки его биоопасности,

разработки стандартов защиты при использовании новых приборов и программ. В результате нашего исследования получены новые данные о влиянии терагерцового излучения на уровне целого организма.

Материалы и методы

В эксперименте использовали дрозофил линии *Oregon R Drosophila melanogaster* из фонда лаборатории генетики популяций Института цитологии и генетики СО РАН. Для опыта размножали линию при нормальной температуре 25 °С. Затем под бинокулярной лупой в опыт отбирали виргинных самок и самцов сразу после вылета имаго в течение суток. Во время отбора животных наркотизировали эфиром. Первоначально дрозофил рассаживали в одинаковые сосуды, содержащие стандартную питательную среду, по 30 мух в каждый. Самок содержали отдельно от самцов. В каждом варианте эксперимента использовали до 120 мух каждого пола трехдневного возраста.

Для эксперимента мух каждого пола помещали по 30 особей в ограниченное пространство контейнеров (стандартные пластиковые пробирки Эпэндорф высотой 50 мм и диаметром 5,5 мм) без корма, вызывая у животных стресс. Отверстия пробирок закрывали пленкой из парафилма, в которой проделывали иглой отверстия для поступления воздуха. В проверочном эксперименте установлено, что в натянутом состоянии пленка поглощает не более 1% излучения. Пробирки с мухами облучали последовательно по одной в течение каждых 30 мин. Суммарное время пребывания мух в стрессорных условиях составило 3 ч. Общее число насекомых в стрессовом состоянии составило 480 особей. 240 из них были подвергнуты терагерцовому облучению. Анализ ПЖ проводили в стандартных условиях, помещая облученных и необлученных дрозофил в сосуды со свежим кормом в термостаты с постоянной температурой 25 °С (по 30 особей в отдельный сосуд).

Каждые 3 сут мух пересаживали на свежий корм и вели регистрацию смертности вплоть до завершения цикла жизни у всех мух линии. Необлученных мух в стрессовом состоянии (по 120 мух каждого пола) рассматривали как внутреннюю контрольную группу. Внешней контрольной группой служили дрозофилы, содержащиеся во время опыта в обычных условиях ведения линии на стандартном корме по 30 особей в сосуде (по 120 мух каждого пола).

Диаметр пробирки Эппендорф соответствует диаметру терагерцового луча (5 мм). В качестве источника терагерцового излучения использовали систему, созданную в Институте автоматики и электрометрии СО РАН. Система генерирует широкополосное импульсное терагерцовое излучение в диапазоне 0,1–2,2 ТГц с длительностью импульса 1 пс, мощностью в импульсе 8,5 мВт. Частота повторения импульсов 76 МГц. Излучение модулируется с частотой 10 кГц. Подробное описание системы дано в работе [1].

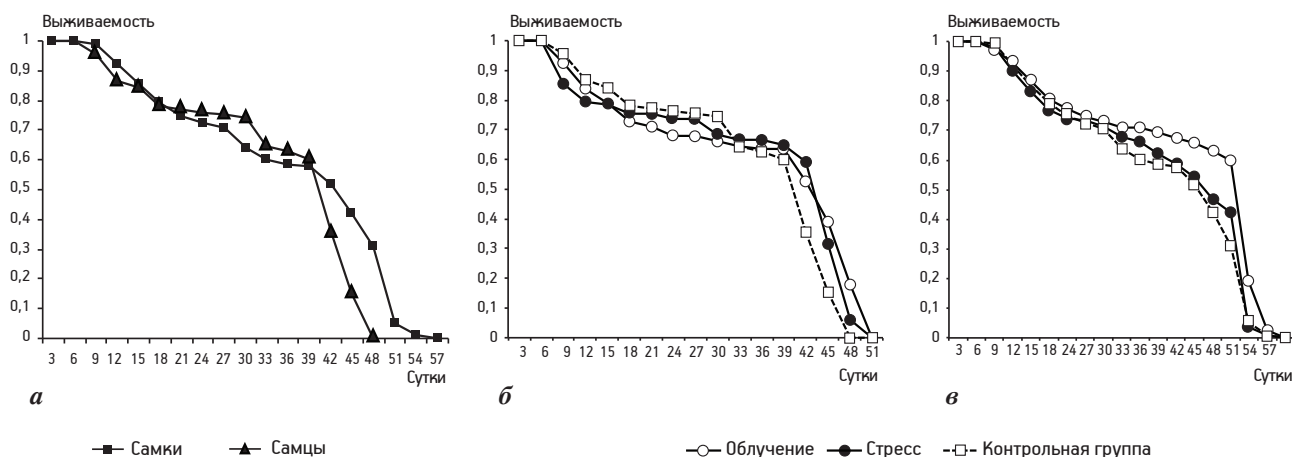
Для определения достоверности различий между кривыми выживаемости в опытных и контрольных выборках дрозофил применяли log-ранговый тест [13]. Для определения достоверности различий между средними значениями ПЖ применяли критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни самок *Oregon R* внешней контрольной группы составила $34,3 \pm 1,36$ дня, самцов — $32,5 \pm 1,2$ дня. На рисунке (а) представлены кривые динамики убывания численности контрольных мух в течение всего наблюдения. На стадии имаго у контрольных насекомых мы выделили четыре периода жизни, характеризующихся разной выживаемостью: 1) сохранение 100 % численности мух у обоих полов первые 6 дней после вылета; 2) монотонное снижение численности у обоих полов между 6-м и 18-м днем; у самцов снижение численности начинается раньше, но имеется этап относительной стабильности численности между 12-м и 15-м днем; в итоге, доля выживших самцов и самок к концу периода была практически одинакова и составля-

ла около 80 % от исходной величины; 3) два этапа относительно стабильной численности самцов (с 18-го по 30-й и с 33-го по 39-й день) с этапом монотонного снижения численности между 30-м и 33-м днем (на 10 %) и монотонная убыль самок на протяжении всего периода; в результате, к 39-му дню доля выживших самцов превышает соответствующее значение у самок незначительно (60 и 57,7 % от исходной величины, соответственно); 4) резкая убыль численности у обоих полов; у самцов скорость смертности выше, чем у самок; в итоге, максимальная ПЖ самок больше, чем самцов (51 и 45 дней, соответственно); до максимального срока дожили 15 % самцов; в это время, живыми были 30 % самок; до 51-го дня дожили 5 % самок. Значения средней и максимальной ПЖ контрольных самцов и самок линии *Oregon R* в настоящем опыте были несколько ниже, чем мы наблюдали ранее. Но характерные для линии половые различия показателей ПЖ и профили кривых выживаемости с резким повышением смертности на последнем отрезке жизни сохранились. В целом, кривые выживаемости контрольных самок и самцов отличались достоверно ($\chi^2=13,79$; $p<0,05$).

Ни стресс, ни терагерцовое облучение на фоне стресса не вызвали увеличения смертности во время первого периода у обоих полов по сравнению с внешней контрольной группой (см. рисунок, б, в). В следующих периодах жизни имаго в стрессовом состоянии (внутренняя контрольная группа) динамика смертности отличалась от внешней контрольной группы у самцов и самок. Во втором периоде интенсивность снижения численности самцов в состоянии стресса до 12-го дня была выше, чем во внешней контрольной группе (21 и 14 %, соответственно). Затем наблюдали этап относительной



Выживаемость имаго линии *Oregon R Drosophila melanogaster* при 25 °С:

а — внешняя контрольная группа; б — самцы; в — самки

стабильности с последующим менее выраженным, чем в контрольных группах, убыванием численности к 18-му дню (см. рисунок, б). Терагерцовое излучение привело к некоторому уменьшению влияния стресса у самцов. Интенсивность снижения численности до 12-го дня незначительно отличалась от контрольных групп (см. рисунок, б). Однако дальнейшего этапа относительной стабильности не последовало, и к 15-му дню доля выживших облученных и необлученных самцов в состоянии стресса совпали. Затем численность облученных самцов в состоянии стресса стала на 3 % меньше.

Третий период у самцов в состоянии стресса также характеризовался двумя этапами относительной стабильности численности и этапом монотонного снижения, который наблюдался, в отличие от внешней контрольной группы, между 27-м и 30-м днем и был менее выражен, чем в контрольной (на 5 и 10 %, соответственно). На первом этапе стабильности доля живых самцов в состоянии стресса незначительно отличалась от контрольной, превышала его на 4 % в конце второго этапа (см. рисунок, б).

У самцов в состоянии стресса, подвергнутых терагерцовому облучению, этап монотонного снижения был более ранним (между 21-м и 24-м днем) и наименее выраженным (всего на 4 %). Доля выживших мух до 30-го дня была ниже, чем в группе необлученных мух в состоянии стресса, и до 33-го дня ниже, чем во внешней контрольной группе. К 39-му дню доля выживших составила 64 %, что соответствует группе необлученных самцов в состоянии стресса и выше на 4 % контрольной группы (см. рисунок, б).

Четвертый период у необлученных самцов в состоянии стресса характеризуется смещением «точки крутизны» на 3 дня позже по сравнению с контрольными группами и удлинением максимального срока жизни до 48 дней. Но доля мух, проживших максимальный срок, была всего 5 %, что в 3 раза меньше, чем во внешней контрольной группе (см. рисунок, б). Максимальный срок жизни самцов в стрессовом состоянии, подвергнутых терагерцовому облучению, также составил 48 дней, но доля насекомых, доживших до этого дня, была выше, чем во внутренней и внешней контрольных группах (17 %). Средняя ПЖ необлученных и облученных самцов в состоянии стресса была сходной ($33,1 \pm 1,42$ и $33,05 \pm 1,43$ дня, соответственно) и не отличалась от контрольных значений.

На протяжении большей части жизни воздействие стресса на выживаемость у самцов было

негативным. В последнем периоде обнаружено значительное повышение выживаемости у самцов в стрессовом состоянии по сравнению с внешней контрольной группой. В целом, между кривыми выживаемости самцов этой группы и внешней контрольной обнаружено достоверное отличие ($\chi^2=5,97$; $p<0,05$), см. рисунок, б. Облучение практически не влияло на выживаемость. Кривые выживаемости самцов двух групп, в состоянии стресса и облученных, не различались между собой ($\chi^2=1,21$; $p<0,05$). Так же как и у мух в состоянии стресса, выживаемость облученных насекомых достоверно отличалась от внешней контрольной группы ($\chi^2=9,39$; $p<0,05$).

Второй период у необлученных самок в состоянии стресса характеризуется таким же монотонным снижением численности, как и в контрольной группе. В отличие от самцов, терагерцовое облучение не оказало влияния на динамику снижения численности у самок (см. рисунок, в).

У облученных и необлученных самок в состоянии стресса, как и у мух внешней контрольной группы, монотонное снижение численности в равной степени продолжалось с конца второго периода до 27-го дня. Затем интенсивность снижения численности мух в состоянии стресса стала меньше, чем в контрольных группах, особенно у облученных самок. У них между 30-м и 33-м днем был этап относительной стабильности численности. Между 30-м и 36-м днем доля выживших необлученных самок в состоянии стресса превалировала над контрольными значениями, а к 39-му дню не отличалась. Доля выживших облученных самок в состоянии стресса в течение этого времени превышала долю выживших во внешней и внутренней контрольных группах, и к концу третьего периода (39-й день) превышение составило 10 % (см. рисунок, в).

У самок в стрессовом состоянии, как облученных, так и необлученных, «точка крутизны» смещена по сравнению с внешней контрольной группой на 9 дней позже (см. рисунок, в). Доля выживших необлученных самок в состоянии стресса к этому моменту составляет, как и в контрольных группах, 42,2 %. У подвергнутых терагерцовому облучению самок доля выживших в этот момент существенно выше — 59,6 %. Максимальный срок жизни необлученных и облученных самок в состоянии стресса был сходным (51 день) и совпал с контрольными значениями. Но доля выживших облученных самок в состоянии стресса, проживших максимальный срок (19,2 %), была выше, чем у необлученных (3,6 %) и контрольных (5,1 %) самок. Средняя

ПЖ необлученных самок в состоянии стресса ($35,1 \pm 1,45$ дня) не отличалась от контрольных значений. У облученных самок эта величина была выше ($38,1 \pm 1,46$ дня), но отличалась от контрольных недостоверно ($t=1,74$; $\rho > 0,05$) и, в то же время, она достоверно отличалась от ПЖ облученных самцов ($t=2,49$; $\rho < 0,05$), чего не наблюдали во внутренней и внешней контрольных группах.

Воздействие комбинированного стресса (ограничение пространства, отсутствие питательной среды) не оказало влияния на выживаемость самок на протяжении всего опыта. Между кривыми выживаемости контрольных самок и самок в состоянии стресса различий не обнаружено ($\chi^2=0,57$; $\rho < 0,05$). Выживаемость самок опытной группы в первой половине жизни не отличалась от таковой внешней контрольной группы. Терагерцовое облучение оказало позитивное влияние на выживаемость самок во второй половине жизни. Кривые выживаемости в целом для облученных самок и самок внешней контрольной группы достоверно отличались ($\chi^2=9,98$; $\rho < 0,05$). Облучение самок достоверно повысило выживаемость мух в состоянии стресса, кривые выживаемости мух в состоянии стресса и облученных насекомых отличались достоверно ($\chi^2=5,98$; $\rho < 0,05$). Только в группе облученных дрозофил в состоянии стресса между средней ПЖ самцов и самок обнаружена достоверная разница, причем самки жили дольше.

Модельные опыты на дрозофиле позволяют выполнять такие исследования, которые затруднительны в популяциях человека, например проследить динамику старения и смертности в популяциях особей равного возраста, оценить влияние пола и внешних условий на ПЖ. Сопоставление модельных данных с таковыми у человека позволяет прогнозировать демографические показатели в отношении ПЖ и зависимость их от воздействий условий среды.

Ранее нами было изучено влияние терагерцового облучения самок дрозофил, подвергнутых комбинированному стрессу, на численность имаго, соотношение полов и на особенности динамики развития в потомстве $F1$. В потомстве облученных матерей обнаружили тенденцию к уменьшению эффекта стресса на динамику созревания потомства. Терагерцовое облучение оказало разнонаправленное действие, зависящее от пола насекомых: динамика вылета имаго самок приблизилась к лабораторному контролю, численность имаго самцов уменьшилась, что привело к некоторому отклонению от ожидаемого расщепления [9].

В настоящем эксперименте содержание без корма в пространстве маленького объема в течение 3 ч вызвало положительную реакцию у самцов линии *Oregon R*. Это выразилось в изменении динамики смертности дрозофил в сторону ее снижения по сравнению с насекомыми внешней контрольной группы, не подвергавшихся стрессорному воздействию и терагерцовому облучению. В то же время, у самок кривые выживаемости в этих вариантах опыта достоверно не отличались. Возможно, положительный результат у самцов обусловлен процессом общего ответа на стресс — экспрессией шаперонов, который может оказывать положительное воздействие на выживаемость и на ПЖ.

Синдром стресса у насекомых был открыт вслед за обнаружением ответа на стресс у млекопитающих. Реакция ответа на стресс универсальна и возникает на самые разнообразные стимулы, непривычные для жизни и обитания. Известно, что содержание дрозофил в течение нескольких часов на обедненной питательной среде или при повышенной плотности в ограниченном пространстве вызывает стрессовую реакцию с нарушением хода оогенеза, задержкой созревания ооцитов и изменением плодовитости [16]. У человека и млекопитающих большое скопление на ограниченном пространстве тоже вызывает стрессовый ответ. Высокая плотность заполнения окружающего пространства может вызывать серьезные последствия, такие как снижение репродуктивности, рост сердечного ритма и кровяного давления, нарушение социальных отношений.

Зависимость ответа на стресс от пола животного может быть отражением специфических различий экспрессии генов у самок и самцов и изменения их паттерна экспрессии в течение жизни. Другими факторами, вызывающими половые различия по выживаемости и ПЖ, могут быть различия длин теломер, неодинаковые изменения в митохондриальной ДНК у самок и самцов. Известно, что в человеческой популяции мужчины в большей степени подвержены воздействию стресса ограниченного пространства по сравнению с женщинами [17, 21].

Эффекты терагерцового облучения на выживаемость и ПЖ на фоне стресса в нашем опыте с дрозофилами линии *Oregon R* были разнонаправленными в зависимости от возраста животных. Воздействие на выживаемость в ранние периоды жизни дрозофил было негативным или нейтральным, в поздние периоды — позитивным. Феномен двойственности проявления жизненных структур и процессов, «антагонистическая плейотропия»,

широко распространен в природе. Возрастная антагонистическая плейотропия свойственна и генам ПЖ у дрозофилы [20]. В реакции дрозофил на терагерцовое излучение проявились половые различия. Самцы оказались малочувствительными к облучению. У облученных самок выживаемость значительно увеличивалась во второй половине жизни имаго. Облучение дрозофил существенно не отразилось на величинах средней и максимальной ПЖ по сравнению с контрольными, но увеличило разрыв между значениями средней ПЖ самцов и самок в этой группе животных. Половая специфичность ответа на терагерцовое облучение была обнаружена и в экспериментах с крысами, причем самки были более чувствительны к этому воздействию [7].

Воздействие терагерцового излучения на выживаемость может быть связано с изменением клеточных структур, функциональной активности клеток, изменением стабильности генома. В опытах на иммобилизованных самцах крыс в состоянии стресса *in vivo* облучение в течение 30 мин вызывало существенное изменение антиоксидантной активности и нормализацию дисфункции коагуляции и фибринолиза крови [7]. В опытах Н. П. Залюбовской [6] *in vitro* в линиях клеточных культур человека обнаружено разрушение клеточной мембраны, возникновение многоядерных клеток, увеличение размера ядра, увеличение грануляции цитоплазмы, увеличение клеточной смертности. Автор предположила, что изменения являются следствием прямого воздействия терагерцового излучения на ДНК и липидную мембрану.

Позднее были получены экспериментальные данные о том, что ТГЧ-излучение вызывает изменения на клеточном и молекулярном уровне. Продолжительное воздействие широкополосным ТГЧ-излучением производит специфические изменения клеточных функций в культуре мезенхимных стволовых клеток мыши, тесно связанные с транскрипцией ДНК. Экспрессия части генов супрессируется или активируется в результате прямой частичной активации или супрессии транскрипционных факторов. Сходные данные по изменению экспрессии генов получены в клетках ряда линий человека после ТГЧ-облучения высокой интенсивности [14, 24]. В эксперименте с *E. coli* была обнаружена стабильная индукция экспрессии репортерного гена *GFP* с промотором *KatG* в течение длительного времени после терагерцового облучения. Изменение экспрессии сохранялось в течение восьми последующих поколений после облучения

[15]. Механизмы воздействия ТГЧ-излучения на выживаемость и ПЖ в нашем исследовании могут быть связаны с изменениями клеточной мембраны, экспрессии генов и сигнальных путей, контролирующих эти признаки.

Литература

1. Анцыгин В. Д., Мамрашев А. А., Николаев Н. А. и др. Малогабаритный терагерцовый спектрометр с использованием второй гармоники фемтосекундного волоконного лазера // Автометрия. 2010. Т. 46. № 3. С. 110.
2. Бондарь Н. П., Коваленко И. Л., Августинович Д. Ф. и др. Влияние терагерцовых волн на поведение самцов мышей // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145. № 4. С. 378–383.
3. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омелянчук Л. В. Мутация *Indy¹¹⁵* увеличивает продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* в зависимости от пола и генетического окружения // Генетика. 2004. Т. 40. № 3. С. 482–489.
4. Вайсман Н. Я., Голубовский М. Д., Илинский Ю. Ю. Различия в параметрах продолжительности жизни и ее полспецифичности в популяциях человека и их моделирование на дрозофиле // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 66–75.
5. Вайсман Н. Я., Евгеньев М. Б., Голубовский М. Д. Параллелизм и парадоксальность действия на жизнеспособность и продолжительность жизни мутаций регулятора белков теплового шока *hsf¹* и онкосупрессора *l(2)gl* у *D. melanogaster* // Изв. РАН (Серия «Биология»). 2012. № 1. С. 27–34.
6. Залюбовская Н. П. и др. Биологическая активность излучения миллиметрового и субмиллиметрового дипозона // Экспер. клин. радиол. 1970. № 6. С. 202–205.
7. Киричук В. Ф., Иванов А. Н., Антипова О. Н. и др. Половые различия в изменении нарушенной функциональной активности тромбоцитов у белых крыс под влиянием электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145. № 1. С. 81–84.
8. Федоров В. И. Исследование биологических эффектов электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцового диапазона // Биомед. радиоэлектроника. 2011. № 2. С. 17–26.
9. Федоров В. И., Вайсман Н. Я., Немова Е. Ф. и др. Отдаленные результаты влияния терагерцового излучения на стрессированных самок дрозофил // Бюл. Мед. Интернет-конф. 2012. Т. 2. № 6. www.medconfer.com
10. Федоров В. И., Погодин А. С., Дубатолова Т. Д. и др. Сравнительное исследование влияния электромагнитного излучения инфракрасного, субмиллиметрового и миллиметрового диапазонов на индуцированные γ -облучением соматические мутации клеток крыльев *Drosophila melanogaster* // Биофизика. 2001. Т. 46. № 2. С. 298–302.
11. Aigaki T., Seong K., Matsuo T. Longevity determination genes in *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 2002. Vol. 123. P. 1531–1541.
12. Alexandrov B. S., Phipps M. L., Alexandrov L. B. et al. Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells // Sci. Rep. 2013. № 3. P. 1184. <http://www.nature.com/srep/2013/130131/srep01184/full/srep01184.html>
13. Bland J. M., Altman D. G. The logrank test // Brit. med. J. 2004. Vol. 328. № 7447. P. 1073.
14. Bock J., Fukuyo Y., Kang S. et al. Mammalian stem cells reprogramming in response to terahertz radiation // PLoS One. 2010. Vol. 5. № 12. P. 15806.
15. Demidova E. V., Goryachkovskaya T. N., Malup T. K. et al. Studying the non-thermal effects of terahertz radiation on *E. coli*/pKatG-GFP biosensor cells // Bioelectromagnetics. 2013. Vol. 34. № 1. P. 15–21.

16. Gruntenko N. E., Karpova E. K., Adonyeva N. V. et al. Juvenile hormone, 20-hydroxyecdysone and dopamine interaction in *Drosophila virilis* reproduction under normal and nutritional stress conditions // J. Insect Physiol. 2005. Vol. 51. P. 417–425.

17. Innocenti P., Morrow E. H., Dowling D. K. Mitochondrial genome evolution experimental evidence supports a sex-specific selective sieve // Science. 2011. Vol. 332. P. 845–848.

18. Korenstein-Ilan A., Barbul A., Hasin P. Terahertz radiation increases genomic instability in human lymphocytes // Radiat. Res. 2008. Vol. 170. № 2. P. 224–234.

19. Lin Y., Seroude L., Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant *Methuselah* // Science. 1998. Vol. 282. P. 943–946.

20. Nuzhdin S. V., Pasyukova E. G., Dilda C. H. L. et al. Sex-specific quantitative trait loci affecting longevity in *Drosophila melanogaster* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9734–9739.

21. Pan Z., Chang C. Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 11. № 6–7. P. A393–403.

22. Vermeulen C. J., Loeschcke V. Longevity and the stress response in *Drosophila* // Exp. Geront. 2007. Vol. 42. P. 153–159.

23. Wilmink G. J., Grundt L. E. Current state of research on biological effects of terahertz radiation // J. Infrared Millimeter Terahertz Waive. 2011. Vol. 32. № 10. P. 1074–1122.

24. Wilmink G. J., Ibey B. L., Roth C. L. et al. Determination of death thresholds and identification of terahertz (THz)-specific gene expression signatures // Optical Interactions with Tissues and Cells XXI. Proc. SPIE. 2010. Vol. 7562. P. 75620K–75620K–8.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 631–637

N. Ya. Weisman¹, V. I. Fedorov², E. F. Nemova², N. A. Nikolaev³

SURVIVAL AND LIFE SPAN OF *DROSOPHILA MELANOGASTER* IN RESPONSE TO TERAHERTZ RADIATION

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, 10 pr. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru; ² Institute of Laser Physics SB RAS, 13/3 pr. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; ³ Institute of Automation and Electrometry SB RAS, 1 pr. Akad. Koptiyuga, Novosibirsk 630090

Life span control is realized by an interaction of many genetic factors with environment. Due to development of new modern technologies based on non-ionized terahertz radiation (0,1–10 THz) the investigation of this radiation influence on living organisms becomes actual. In our study terahertz radiation effects on survival and life span of *Oregon R* line of *Drosophila melanogaster* were multidirectional depending on the age of the insects. Terahertz effect on survival was negative or neutral in the early life and positive in the later life. In *Drosophila* response to terahertz radiation sex differences were manifested. Males were not very sensitive to terahertz radiation. Irradiated female survival was increased significantly in the second half of imago life. Irradiation of *Drosophila* not influenced significantly on average and maximal values of life span, but the gap between the values of average life span of males and females in this group of insects was increased. Mechanisms of terahertz radiation effects on survival and life span maybe associated with changes in cellular membrane, gene expression and signaling pathways, controlling these properties.

Key words: life span, terahertz radiation, stress, sex differences, *drosophila*

А. М. Вайсерман, А. К. Коляда, О. Г. Забуга

ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАНИЯ В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ ГЕНОВ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

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

Известно, что ограничение питания (ОП) может существенно влиять на продолжительность жизни (ПЖ) разных модельных организмов, в том числе и *Drosophila melanogaster*. В ряде наших недавних работ обнаружено, что снижение содержания питательных компонентов в пищевой смеси на стадии личинки может приводить к увеличению ПЖ насекомых. Анализ полученных в этих работах данных позволил предположить, что наиболее вероятным «кандидатом» на возникновение подобных долгосрочных адаптивных изменений является эпигеном насекомых (то есть индуцированные вследствие ОП на стадии развития стойкие изменения активности генов, не связанные с изменениями структуры входящей в их состав ДНК). Для проверки того, могут ли обнаруженные нами эффекты быть связаны с долгосрочными изменениями эпигенетической регуляции генов, ассоциированных со старением и ПЖ, в представленном исследовании мы определили уровень экспрессии генов *InR* и *Sir2*, имеющих отношение к реализации эффектов, вызванных ОП. У личинок, развивавшихся в условиях ОП, обнаружено достоверное увеличение уровня транскрипции обоих исследованных генов по сравнению с контрольной группой. У взрослых самцов выявлено существенное повышение уровня экспрессии гена *InR*, у самок значимых отличий от контрольных значений не выявлено. Уровень экспрессии гена *Sir2* не отличался от контрольного уровня у имаго обоих полов. Высказано предположение, что пищевой стресс на личиночной стадии может приводить к индукции эпигенетических адаптивных перестроек и, вследствие этого, к продлению жизни мух.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, ограничение питания, развитие, продолжительность жизни, эпигенетика, экспрессия генов

Известно, что ограничение питания (ОП), то есть умеренное сокращение потребления питательных компонентов без недостаточности качества питания, может в существенной степени влиять на продолжительность жизни (ПЖ) разных модельных организмов, в том числе и *Drosophila*

melanogaster [11, 14, 19]. Большинство исследований, посвященных изучению влияния ОП на ПЖ дрозофилы, проводили с использованием взрослых особей (имаго). Однако, учитывая особенности онтогенеза этого вида, который принадлежит к насекомым с полным метаморфозом (*holometabolous*), вполне вероятно, что интересные данные могут быть получены и при применении ОП на этапе развития.

В исследовании М. Ту и М. Татара [21] мухи, которым на стадии личинки в течение определенного времени ограничивали потребление дрожжей, имели много черт, присущих мутантам *InR* и *chico*: небольшие размеры тела, задержку вылупления, снижение количества овариол и фертильности. Но, в отличие от конститутивных мутантов системы инсулин/*IGF*, эти дрозофилы не отличались от контрольных по параметрам возрастзависимой смертности и ПЖ. Авторы сделали вывод, что, хотя условия питания личинок и могут повлиять на размеры тела и репродуктивную способность насекомых во взрослом возрасте, этого недостаточно, чтобы замедлить старение.

В отличие от исследования М. Ту и М. Татара, в ряде наших недавних работ выявлена тенденция к увеличению ПЖ имаго насекомых при применении ОП на стадии развития (личинки) [1–3]. В этих исследованиях мы использовали не качественное (ограничение дрожжей), а количественное (пропорциональное снижение содержания всех питательных компонентов) ОП. При выращивании личинок мух на питательной среде, содержащей белковые и углеводные компоненты в концентрациях, составляющих 90; 80; 70; 60; 50; 40; 30; 20 и 10 %, по сравнению со стандартной питательной средой, нами выявлено существенное увеличение максимальной ПЖ самцов. Средняя ПЖ досто-

верно увеличивалась только у самцов, развитие которых происходило на среде, содержащей 50 и 60 % питательных компонентов по сравнению с контрольной группой [2]. Кроме того, обнаружено, что продление жизни насекомых может быть наиболее существенным, если ОП применяется и на стадии личинки, и в течение имагинального периода онтогенеза мух, то есть важным является соответствие режимов питания на стадии развития и в течение взрослой жизни насекомых [1].

Примечательно, что выявленные нами долгосрочные последствия ОП на стадии развития проявлялись и у потомков мух, которые развивались в условиях ОП. В этом исследовании голодание самок родительского поколения перед скрещиванием привело в ряде экспериментальных групп к статистически достоверному увеличению ПЖ их потомков, причем в данном случае не имело значения, голодали ли самцы [3].

Анализ полученных в этих работах данных позволил предположить, что наиболее вероятным «кандидатом» на возникновение подобных долгосрочных адаптивных изменений является эпигеном насекомых (то есть индуцированные вследствие ОП на стадии развития стойкие изменения активности генов, не связанные с изменениями структуры входящей в их состав ДНК). Известно, что на ранних этапах онтогенеза эпигеном демонстрирует повышенную восприимчивость к внешним факторам. Индуцированные разными видами стресса, в том числе и голодом на стадии развития, эпигенетические изменения (модификации метилирования ДНК, ацетилирования гистонов хроматина, малых некодирующих РНК и так далее) могут «импринтироваться» и устойчиво воспроизводиться в течение многих клеточных поколений, обуславливая долгосрочные изменения различных характеристик организма и определяя темп его старения [18, 23]. В ряде исследований выявлено, что ОП приводит к глобальным изменениям паттерна экспрессии генов у *Drosophila melanogaster*. Это, прежде всего, проявлялось в изменениях транскрипционной активности генов (в частности, *Rpd3*, *Indy*, *chico*, *methuselah* и *takeout*), имеющих отношение к реализации метаболических, иммунных функций и реакции на стресс [6, 15], а также к детерминации ПЖ насекомых [5].

Для проверки того, могут ли обнаруженные нами эффекты быть связаны с долгосрочными изменениями эпигенетической регуляции генов, ассоциированных со старением и ПЖ, в представленном исследовании мы определили уровень

экспрессии генов *InR* и *Sir2*, имеющих отношение к реализации эффектов, вызванных ОП. Ген *InR*, являющийся гомологом инсулинового и *IGF-1* рецепторов у млекопитающих, играет важную роль в процессах роста и пролиферации [4]. Ген *Sir2*, кодирующий *NAD(+)*-зависимую деацетилазу гистонов, является одним из основных регуляторов генетической экспрессии у *Drosophila* [7]. Мы выбрали эти гены потому, что, как известно из многих исследований, изменения в инсулиновой и *SIR2* сигнальных системах могут приводить к возрастанию экономичности метаболизма и, вследствие этого, к замедлению темпа старения и увеличению ПЖ *Drosophila* и других модельных организмов [8, 9, 12, 13, 16, 17].

Материалы и методы

Исследования проводили на аутбредной лабораторной популяции *Drosophila melanogaster* линии *Oregon-R*. Разведение и содержание контрольных насекомых осуществляли при стандартных условиях: на полноценном пищевом субстрате, который содержал (на 100 мл воды) 4 г сахара, 4 г манной крупы, 1 г агар-агара и 1 мл 10 % спиртового раствора нипагина (для угнетения роста плесени) при температуре $25 \pm 0,5$ °С, в условиях постоянной влажности и при режиме освещения 12 ч света : 12 ч темноты в течение суток.

Для исследования влияния ОП на стадии развития, личинок *Drosophila melanogaster* содержали на среде, где концентрация питательных компонентов была снижена до 20 % от нормы, но количество агар-агара и нипагина оставалось неизменённым. Развитие насекомых проходило в 200 мл стеклянных банках, содержащих по 20 мл питательной среды, при плотности популяции 200–250 личинок в каждой из банок. Контрольные мухи развивались в 10 банках с субстратом, содержащим 100 % питательных компонентов, а экспериментальные особи — в 10 банках, где была использована питательная среда с ограничением всех питательных компонентов до 20 % по сравнению со стандартной средой.

Уровень экспрессии генов *InR* и *Sir2* определяли у личинок третьей стадии развития и у имаго в возрасте 6 сут. Для анализа экспрессии генов использовали метод полуколичественной ПЦР в реальном времени. РНК выделяли из гомогената, полученного из 10 живых мух обоего пола в каждой группе с помощью набора «Рибо-преп» («Ampli-Sens», Россия). РНК обрабатывали ДНКазой,

после чего выделяли из нее кДНК, используя коммерческие наборы «Реверте-L» («AmpliSens», Россия). Для ПЦР-анализа подобрали специфические для изученных генов дрозофилы праймеры, синтезированные в НПФ «Синтол», Россия: *Sir2*: F: 5'-gtcggacaacgatgattgc-3' и R: 5'-actgtcgtcgtctctga-3', *InR*: F: 5'-cggaaaacgaaacccaact -3' и R: 5'-ggcagagtttgctgttcca-3'. Для внутреннего контроля уровня экспрессии определяли уровень экспрессии гена «домашнего хозяйства» *GADPH* (глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы). ПЦР проводили в 25 мкл буфера, содержащего 20 мМ KCl, 2 мМ MgCl₂, 0,2 мМ dNTPs, 0,6 мМ каждого праймера и 1 ед. Taq ДНК-полимеразы. Реакции амплификации включали стадии денатурации (95 °С, 3 мин), амплификации (45 циклов) и заключительной полимеризации (72 °С, 3 мин). Температурные профили повторяющихся циклов для фрагментов состояли из денатурации при 95 °С в течение 10 с, отжига праймеров при 60 °С в течение 10 с, синтеза при 72 °С в течение 20 с. В качестве отрицательного контроля использовали пробы без кДНК-матрицы. Продукты ПЦР разделяли в 3% агарозном геле с добавлением этидия бромида. Количество амплифицированного продукта определяли как произведение площади пятна и интенсивности свечения, используя компьютерную программу BioTest. Уровень экспрессии генов *InR* и *Sir2* у дрозофилы на уровне мРНК рассчитывали в условных единицах (усл. ед.) как отношение количества амплифицированного продукта к количеству амплифицированного продукта *GADPH* в том же образце. Оценку уровня экспрессии каждого из изученных генов в каждой из экспериментальных групп осуществляли в пяти повторах. Статистическую значимость межгрупповых различий в уровнях экспрессии генов определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У личинок, развивавшихся в условиях ОП, обнаружено достоверное увеличение уровня транскрипции обоих исследованных генов по сравнению с контрольным (табл. 1). У взрослых самцов выявлено существенное повышение уровня экспрессии гена *InR* по сравнению с контрольным, а у самок значительной разницы не наблюдали (табл. 2). Уровень экспрессии гена *Sir2* у имаго не отличался у мух обоих полов. Повышение уровня экспрессии гена *InR* в условиях ОП в нашем исследовании, на первый взгляд, противоречит некоторым работам, в которых продление жизни, наоборот, ассоциировалось со снижением активности гена. Например, в работе М. Татара и соавт. [20] мутация этого гена приводила к существенному увеличению ПЖ *Drosophila*. Это кажущееся противоречие можно объяснить тем, что в вышеупомянутом исследовании мутация в этом гене приводила к умеренному ОП, которое и стало причиной продления жизни. В нашем же исследовании ОП было весьма существенным (20% от стандартного содержания питательных компонентов), следовательно, увеличение уровня экспрессии гена *InR*, возможно, было компенсаторной реакцией на стрессорные условия развития насекомых.

Ограничение питательных компонентов в среде на стадии развития в нашем исследовании спровоцировало более существенные изменения транскрипционной активности исследованных генов на личиночной стадии, чем на стадии имаго. Возможно, вызванные ограничением питательных компонентов в пищевом субстрате изменения экспрессии изученных генов (кроме гена *InR* у самок) были не очень стойкими и могли нивелироваться до момента определения уровня их экспрессии у имаго. Кроме того, это может быть связано с тем, что у личинок дрозофилы происходит активная пролиферация, в то время как на стадии имаго почти все ткани насекомых являются постмитотическими. В связи с этим, основные эпиге-

Таблица 1

Уровень экспрессии ассоциированных с продолжительностью жизни генов у личинок *D. melanogaster*, которые развивались при нормальных условиях и в условиях ограниченного питания

Содержание питательных компонентов в среде, %	Уровень экспрессии гена, $M \pm m$ (усл. ед.)	
	<i>InR</i>	<i>Sir2</i>
100	1,82±0,11	2,85±0,09
20	2,77±0,12*	3,49±0,14*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (100% питательных компонентов)

Уровень экспрессии ассоциированных с продолжительностью жизни генов у имаго *D. melanogaster*, которые развивались при нормальных условиях и в условиях ограниченного питания

Содержание питательных компонентов в среде	Уровень экспрессии гена, $M \pm m$ (усл. ед.)			
	самцы		самки	
	<i>InR</i>	<i>Sir2</i>	<i>InR</i>	<i>Sir2</i>
100	1,56±0,13	1,53±0,07	1,95±0,08	1,34±0,14
20	2,51±0,07*	1,32±0,12	2,03±0,12	1,44±0,08

нетические изменения у плодовых мух происходят именно на стадии развития, когда для эпигенома свойственна повышенная восприимчивость к воздействиям окружающих факторов, в том числе и к голоду [22]. Благодаря этому осуществляется адаптация насекомых к изменениям условий среды обитания. А вот после метаморфоза, когда организм становится постмитотическим, механизмы эпигенетической регуляции коренным образом меняются. В частности, один из основных эпигенетических механизмов — метилирование цитозиновых оснований ДНК — полностью отсутствует у взрослых насекомых, хотя на ранних стадиях развития мух он играет важную роль в эпигенетических перестройках [10].

Можно предположить, что пищевой стресс на личиночной стадии, примененный в нашем исследовании, привел к индукции эпигенетических адаптивных перестроек, которые в естественных условиях позволяют популяции насекомых пережить период голода. Возможно, именно возникновение подобных изменений и способствовало повышению жизнеспособности, а также увеличению продолжительности жизни *D. melanogaster* в наших предыдущих работах [1–3]. Для проверки этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Вайсерман А. М., Забуга О. Г., Бажинова А. И. Влияние ограничения питательных веществ на различных этапах онтогенеза на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 4. С. 462–469.
2. Вайсерман А. М., Федоренко Е. А., Кошель Н. М. и др. Влияние ограничения компонентов рациона питания в период стадии развития на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. 2011. Т. 20. № 4. С. 361–370.
3. Забуга О. Г., Кошель Н. М., Коляда А. К., Вайсерман А. М. Влияние голода во время прекоцепционного периода у родителей на продолжительность жизни потомков у *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 4 С. 470–477.
4. Bartke A. Mutation prolongs life in flies: implication for ageing in mammals // Trends Endocr. Metab. 2000. Vol. 12. P. 233–234.

5. Bauer J., Antosh M., Chang C. et al. Comparative transcriptional profiling identifies takeout as a gene that regulates life span // Aging (Albany NY). 2010. Vol. 2(5). P. 298–310.
6. Carsten L. D., Watts T., Markow T. A. Gene expression patterns accompanying a dietary shift in *Drosophila melanogaster* // Mol. Ecol. 2005. Vol. 14(10). P. 3203–3208.
7. Cosentino C., Mostoslavsky R. Metabolism, longevity and epigenetics // Cell Mol. Life Sci. 2013. Vol. 70(9). P. 1525–1541.
8. Frankel S., Ziafazel T., Rogina B. dSir2 and longevity in *Drosophila* // Exp. Geront. 2011. Vol. 46(5). P. 391–396.
9. Hyun S. Body size regulation and insulin-like growth factor signaling // Cell Mol. Life Sci. 2013. Vol. 70(13). P. 2351–2365.
10. Lyko F., Beisel C., Marhold J., Paro R. Epigenetic regulation in *Drosophila* // Curr. Top Microbiol. Immunol. 2006. Vol. 310. P. 23–44.
11. Mair W., Goymer P., Pletcher S. D., Partridge L. Demography of dietary restriction and death in *Drosophila* // Science. 2003. Vol. 301. P. 1731–1733.
12. Parrella E., Longo V. D. Insulin/IGF-I and related signaling pathways regulate aging in nondividing cells: from yeast to the mammalian brain // Scientific Wld J. 2010. Vol. 10. P. 161–177.
13. Partridge L., Alic N., Bjedov I. et al. Ageing in *Drosophila*: the role of the insulin/IGF and TOR signalling network // Exp. Geront. 2011. Vol. 46. P. 376–381.
14. Piper M., Partridge L. Dietary restriction in *Drosophila*: Delayed aging or experimental artefact? // PLoS Genet. 2007. Vol. 3. P. e57.
15. Pletcher S. D., Libert S., Skorupa D. Flies and their golden apples: the effect of dietary restriction on *Drosophila* aging and age-dependent gene expression // Aging Res. Rev. 2005. Vol. 4(4). P. 451–480.
16. Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101(45). P. 15998–16003.
17. Sinclair D., Verdin E. The longevity of sirtuins // Cell Rep. 2012. Vol. 2(6). P. 1473–1474.
18. Sookoian S., Gianotti T. F., Burgueño A. L., Pirola C. J. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach // Pediat. Res. 2013. Vol. 73 (4 Pt 2). P. 531–542.
19. Tatar M. The plate half-full: status of research on the mechanisms of dietary restriction in *Drosophila melanogaster* // Exp. Geront. 2011. Vol. 46(5). P. 363–368.
20. Tatar M., Kopelaman A., Epstein D. et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life span and impairs neuroendocrine function // Science. 2001. Vol. 292. P. 107–110.
21. Tu M.-P., Tatar M. Juvenile diet restriction and the aging and reproduction of adult *Drosophila melanogaster* // Aging Cell. 2003. Vol. 2. P. 327–333.
22. Vickaryous N., Whitelaw E. The role of the early embryonic environment on epigenotype and phenotype // Reprod. Fertil. Dev. 2005. Vol. 17. P. 335–340.
23. Wang X. M. Early life programming and metabolic syndrome // Wld J. Pediat. 2013. Vol. 9(1). P. 5–8.

A. M. Vaiserman, A. K. Koljada, O. G. Zabuga

EFFECT OF DIETARY RESTRICTION DURING DEVELOPMENT ON THE LEVEL OF EXPRESSION OF LONGEVITY-ASSOCIATED GENES IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

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

It is well known that dietary restriction (DR) may substantially affect the life span (LS) of various model organisms including *Drosophila melanogaster*. In our recent studies, it has been revealed that the reduction of the content of main nutrients in larval medium may lead to an increase of flies' LS. Analysis of these data suggested that the most likely candidate for such long-term adaptive changes is insects' epigenome (i.e., persistent changes in the activity of genes that are not related to changes in the DNA structure). To examine whether the observed effects may be associated with long-term changes in the epigenetic regulation of genes associated with aging and longevity, in the present study we determined the level of expression of *InR* and *Sir2* genes that are related to the effects of DR. In the larvae developed in DR conditions, the significant increase in the level of transcription of both these genes compared to the controls has been detected. The adult males have shown a significant increase in the level of expression of *InR* gene while no such changes were observed in females. The *Sir2* gene expression level was not different from the control level in adults of both sexes. It has been suggested that larval nutritional stress may lead to the induction of adaptive epigenetic rearrangements and, therefore, it can extend the flies' longevity.

Key words: *Drosophila melanogaster*, dietary restriction, development, life span, epigenetics, gene expression

А. В. Куликов¹, Л. В. Архипова¹, Д. А. Куликов^{1, 2}, Г. Н. Смирнова¹, П. А. Куликова³

УВЕЛИЧЕНИЕ СРЕДНЕЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЗА СЧЕТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ КЛЕТОК ТИМУСА В ПЕРЕДнюю КАМЕРУ ГЛАЗА ЖИВОТНЫХ*

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Московская обл., Пущино, Институтская ул., 3; e-mail: kulikov@iteb.ru; ² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 117192 Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5

Исследовано влияние пересадки аллогенной ткани тимуса в иммунопривилегированную переднюю камеру глаза на продолжительность жизни реципиента в зависимости от его возраста. Пересадка ткани тимуса от молодых животных старым приводит к значимому увеличению как средней, так и максимальной продолжительности жизни реципиента.

Ключевые слова: *возрастная атрофия вилочковой железы, трансплантация, старение, увеличение продолжительности жизни*

Известно, что с возрастом в организме млекопитающих происходят изменения, связанные со значительной возрастной необратимой инволюцией вилочковой железы (тимуса) [2, 3, 7, 9, 12]. Имеются данные, что, наряду с наличием выраженных, ассоциированных с возрастом морфофункциональных изменений в вилочковой железе, она сохраняет способность к синтезу некоторых гормонов и дифференциации Т-клеток даже у людей старшей возрастной группы [11, 13, 15]. В. О. Поляковой (2007) было показано увеличение экспрессии эндотелина-1 в сосудах тимуса при старении организма, что является компенсаторным механизмом в процессе инволюции тимуса и способствует поддержанию базового уровня продукции Т-лимфоцитов [10].

Постоянство внутренней среды организма на всех стадиях развития обеспечивается за счет слаженного функционирования разных его систем. Современная медицинская наука обладает значительным арсеналом фармакологических средств, которые при необходимости могут быть назначены для поддержания этого слаженного взаимодей-

ствия и сохранения здоровья человека. Однако использование фармакологических препаратов не всегда оказывается эффективным. Альтернативой данному подходу может стать применение трансплантологических методик, ведущих к активации процессов физиологической и репаративной регенерации. Наличие в организме относительно иммунопривилегированных зон позволяет помещать в них разные типы клеток без опасения за их скорое отторжение. В таком случае появляется возможность отказаться от использования иммунодепрессантов (к слову, дорогостоящих и обладающих системными токсичными эффектами) [1, 5, 16, 17]. Исследование динамики возрастной инволюции тимуса и разработка трансплантологических способов модуляции этого процесса имеет важное общемедицинское значение и может помочь в понимании межсистемных отношений в организме.

В предыдущих работах нами было показано, что атопическая трансплантация иммунокомпетентных клеток значительно замедляет необратимую возрастную атрофию тимуса [6, 7]. При этом известно, что применение некоторых иммуномодуляторов способно восстанавливать компетентность иммунных клеток в стареющем организме и увеличивать продолжительность жизни животных [2, 3, 8, 14].

Целью настоящей работы стала проверка гипотезы, способна ли пересадка аллогенной ткани тимуса в относительно иммунопривилегированную область — переднюю камеру глаза — привести к увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных.

* Работа выполнена при финансовой поддержке программ президиума РАН «Поддержка инноваций и разработок» 2006, 2007, 2009 гг., «Фундаментальные науки – медицине» 2012, 2013 гг.

Материалы и методы

В работе использовали крыс *Wistar* ($n=320$). Ткань тимуса для трансплантации в переднюю камеру глаза (ПКГ) реципиента выделяли от крыс-самцов препубертатного возраста массой 110–130 г. В качестве реципиентов использовали животных разного возраста (от 3,5 до 19 мес) и массы (200–450 г). В чашке Петри со средой Игла ткань тимуса измельчали до фрагментов объемом примерно 1 мм³. Операцию проводили под общей анестезией (Золетил+Ксилазин), премедикация — атропина сульфат в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 15 мин до начала вмешательства. Крысам-реципиентам на глаз наносили по 1 капле 0,1% раствора атропина с тем, чтобы уменьшилась площадь радужной оболочки. Эта манипуляция помогает избежать повреждений богатых капиллярами структур. Через 5 мин на глаз наносили одну каплю 0,5% раствора Дикаина. На роговице делали разрез длиной 1,5–2 мм на «13 часов» по «воображаемому циферблату» в 1–2 мм от края роговицы. Ткань тимуса забирали из чашки Петри и помещали в ПКГ модернизированной микропипеткой с регулируемым объемом, общий объем трансплантата составлял 3–5 мм³. Определение количества тимоцитов проводили по ранее описанной методике с авторскими модификациями [4].

Крысы содержали в стандартных условиях вивария при температуре 21–23 °С. Они получали сбалансированный гранулированный корм, до-

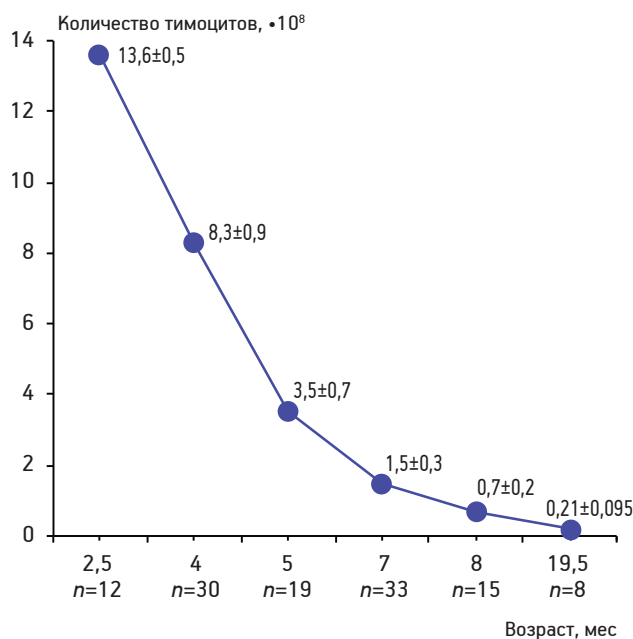


Рис. 1. Снижение количества тимоцитов у крыс с возрастом

ступ к питьевой воде был свободным. Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС), в Приказе Минздрава СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Исследования проводили по протоколам, одобренным комиссией по этике Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2007. Для полученных величин проводили подсчет среднего значения, среднеквадратической ошибки. Различия средних величин признавали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что с течением жизни у млекопитающих снижается количество тимоцитов (необратимая возрастная инволюция тимуса). Детальная информация о динамике этого процесса, кроме феноменологического интереса, может иметь значение для понимания особенностей применения иммуномодулирующих, противовирусных и прочих фармакологических препаратов в разных возрастных группах. В эксперименте на 117 крысах мы проследили динамику возрастной инволюции тимуса крысы с 2,5 по 19-й месяц жизни (рис. 1).

На графике показано выраженное снижение количества тимоцитов с течением времени, этот процесс протекает особенно интенсивно в молодом возрасте (в промежутке от 2,5 до 8 мес количество тимоцитов снижается более чем в 19 раз). В наших предыдущих работах было продемонстрировано, что трансплантация аллогенной ткани тимуса молодых крыс в ПКГ более старых животных вызывает замедление возрастной инволюции тимуса реципиента [6]. Поскольку модуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток может увеличивать продолжительность жизни, мы предположили, что операция по пересадке ткани тимуса в ПКГ также окажет положительное влияние на этот показатель.

В первую серию экспериментов было включено 45 животных. Опытной группе ($n=21$) в возрасте 3,5 мес выполнили пересадку аллогенной ткани тимуса в ПКГ. Интактную группу составили

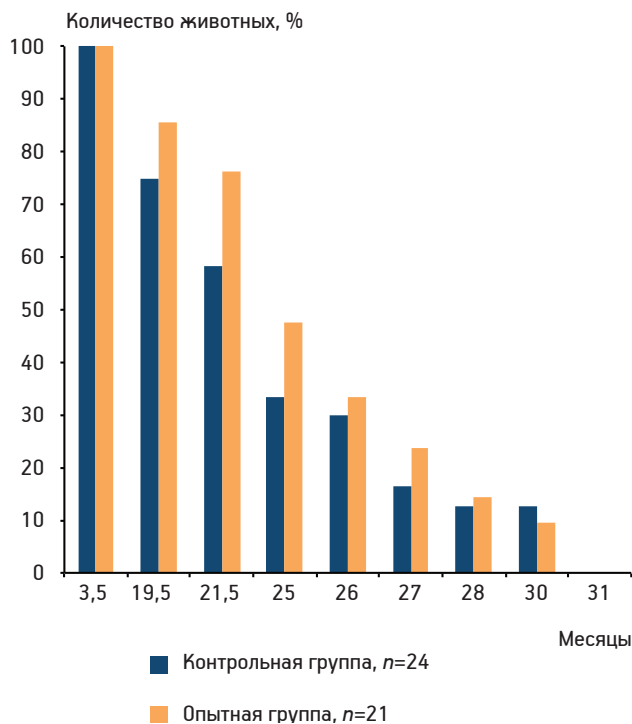


Рис. 2. Выживаемость животных контрольной группы и после аллотрансплантации ткани тимуса в ПКГ; возраст реципиентов — 3,5 мес

24 животных. Все крысы оставлены на выживание (рис. 2).

После операции наблюдали тенденцию к увеличению средней продолжительности жизни оперированных животных, однако данное увеличение оказалось незначимым.

В следующую серию экспериментов было включено 50 животных. На сроке жизни 14–17 мес от естественных причин умерло 8 крыс. С 18-го месяца жизни оставшиеся животные были разделены на две равные группы (по 21 животному). Первой группе проведена аллотрансплантация ткани тимуса в ПКГ, вторая группа была контрольной (рис. 3). Все животные оставлены на выживание.

Было показано, что аллотрансплантация ткани тимуса в ПКГ 17-месячной крысы приводит к увеличению средней (на $19 \pm 5\%$) и максимальной (до 21%) продолжительности жизни реципиента.

Вероятно, значительно более скромные результаты трансплантации ткани тимуса молодым животным объясняются тем, что в молодом возрасте количество собственных тимоцитов еще достаточно высоко (см. рис. 1) и отсутствует потребность в экзогенной стимуляции иммунных процессов. Мы также полагаем, что процесс физиологической атрофии тимуса, наиболее выраженный в молодом возрасте, должен распространяться и

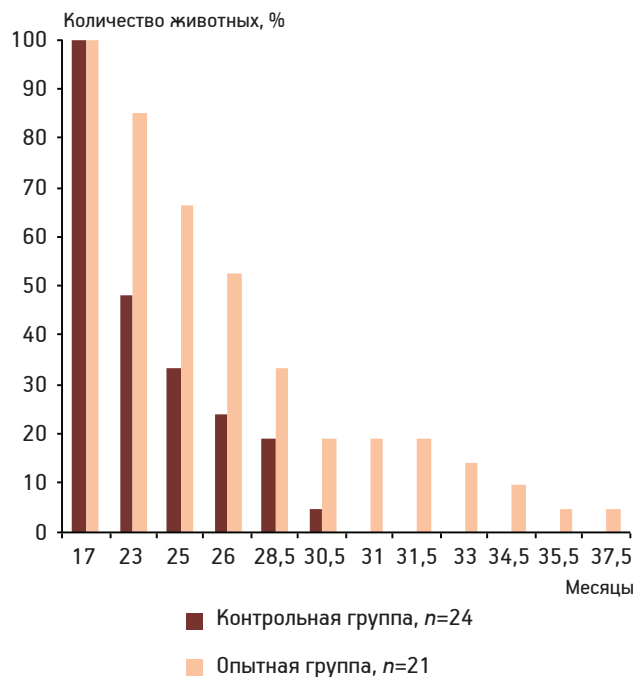


Рис. 3. Выживаемость животных контрольной группы и после аллотрансплантации ткани тимуса в ПКГ; возраст реципиентов — 17 мес

на ткань трансплантата, приводя к снижению его функциональной активности. Другими словами, трансплантат тоже «стареет», и с возрастом снижается степень его влияния на скорость атрофии тимуса реципиента. Косвенным подтверждением этому предположению может служить следующий факт: мы показали, что через 1 мес после пересадки трансплантат ткани тимуса, помещенный в ПКГ старого животного (19 мес), содержит в $2,6 \pm 0,4$ раза больше тимоцитов, чем аналогичный трансплантат, помещенный в ПКГ шестимесячной крысы.

Заключение

Как показывают результаты длительного эксперимента, пересадка ткани тимуса именно животным зрелого возраста может оказать наибольшее влияние на увеличение средней и максимальной продолжительности жизни. Предложенные в настоящем исследовании подходы могут быть использованы при изучении фундаментальных закономерностей сложноподчиненных взаимодействий разных систем организма в процессе его старения, а также при оценке действия иммуномодулирующих агентов (лекарственных средств).

Литература

1. Александрова М. А., Подгорный О. В. Нейральные стволовые клетки // В кн.: Биология стволовых клеток и клеточные технологии. М.: Медицина, 2009. Т. 2. С. 163–189.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 2.
4. Корыстов Ю. Н., Куликов А. В., Архипова Л. В. и др. Социальный стресс в группах мышей: методы регистрации конфликта и его последствий // Докл. АН. 2003. Т. 390. № 6. С. 847–849.
5. Куликов А. В., Архипова Л. В., Смирнова Г. Н., Куликов Д. А. Возможно ли компенсировать сахарный диабет с помощью трансплантации инсулинпродуцирующей ткани в иммунопrivилегированные зоны организма? // Биозащита и биобезопасность. 2011. Т. 8. № 3. С. 18–23.
6. Куликов А. В., Смирнова Г. Н., Архипова Л. В. и др. Трансплантационные способы замедления необратимой возрастной атрофии тимуса // Пробл. старения и долголетия. 2009. Т. 18. № 1. С. 37–40.
7. Куликов А. В., Архипова Л. В., Смирнова Г. Н. и др. Замедление темпа необратимой возрастной атрофии вилочковой железы с помощью атопической аутопересадки тимуса // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 76–80.
8. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы в профилактике и лечении возрастной патологии // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 74–79.
9. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008.
10. Полякова В. О. Экспрессия серотонина и эндотелина-1 в тимусе человека при старении // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 47–51.
11. Севастьянова Н. Н., Трофимов Ф. В., Линькова Н. С. и др. Индуцированное старение тимуса: радиационная модель и перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 547–553.
12. Смирнов В. С., Фрейдлин И. С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2002.
13. Фрейдлин И. С. Загадки тимуса. Возраст и иммунитет // Сорос. образов. журн. 1997. № 5. С. 26–29.
14. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Effect of synthetic dipeptide Thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats // The Gerontologist. 1998. Vol. 38 (Spec. Iss. 1). P. 7–8.
15. Nance D. M., Sanders V. M. Autonomic innervation and regulation of the immune system // Brain Behav. Immun. 2007. Vol. 21. № 6. P. 736–745.
16. Rodriguez-Diaz R., Speier S., Molano R. D. et al. Non-invasive in vivo model demonstrating the effects of autonomic innervation on pancreatic islet function // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. № 52. P. 21456–21461.
17. Ruan G. P., Han Y. B., Wang T. H. et al. Comparative study among three different methods of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation following cerebral infarction in rats // Neurol. Res. 2013. Vol. 35. № 2. P. 212–216.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 643–646

A. V. Kulikov¹, L. V. Arkhipova¹, D. A. Kulikov^{1,2}, G. N. Smirnova¹, P. A. Kulikova³

THE INCREASE OF THE AVERAGE AND MAXIMUM SPAN OF LIFE BY THE ALLOGENIC THYMIC CELLS TRANSPLANTATION IN THE ANIMALS' ANTERIOR CHAMBER OF EYE

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, 3 Institutskaya ul., Pushchino Moscow region 142290; e-mail: kulikov@iteb.ru; ² M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 ul. Shchepkina, Moscow 129110; ³ M. V. Lomonosov Moscow State University, 31 Bldg.5 Lomonosovskiy pr., Moscow 119192

The effect of the allogenic thymic tissue transplantation in the immune-privileged anterior chamber of eye to the life expectancy of the recipient depending on its age was investigated. The thymic tissue transplantation from the young animals to the old ones leads to a significant increase in both the average and maximum life span of the recipient.

Key words: age-associated thymic atrophy, transplantation, aging, life span

Ю. Г. Солонин, Е. Р. Бойко, А. Л. Марков

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН В ЗАПОЛЯРЬЕ

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

Для проверки гипотезы об ускоренной инволюции функциональных показателей у жителей Заполярья проведено сравнение функциональных показателей у мужчин 20–69 лет в одномоментном поперечном исследовании. В данном возрастном диапазоне у мужчин Заполярья имеется тенденция к неуклонному снижению роста, силовых показателей, показателя мышечной работоспособности, балансировки тела при стоянии на одной ноге, ЖЁЛ, переносимости гипоксемии, минутного объема кровообращения, уровня физического здоровья, содержания АКТГ и тестостерона и повышению ИМТ, координационного показателя (ухудшение координации движений), времени зрительно-моторной реакции, САД и ДАД, индекса функциональных изменений, содержания инсулина. Более выраженный спад функций наблюдают в 50 лет и старше.

Ключевые слова: жители Заполярья, функциональные показатели, гормональный профиль, адаптационные возможности, уровень физического здоровья, возрастная динамика

Проживание в Заполярье предъявляет повышенные требования к организму человека, что может существенно определять экофизиологический портрет и состояние здоровья, которое в авроральной зоне подвергается значительному риску [14]. Оценка состояния здоровья как способности человека выполнять биологические и социальные функции требует физиологического подхода и рассмотрения резервных и адаптационных возможностей организма [1].

Воркута относится к немногочисленной группе крупных населенных пунктов Земли, находящихся за полярным кругом (ее географические координаты — 67°30'N, 64° 02'E). Город находится в зоне «вечной мерзлоты» и субарктического климата. Зима здесь длится 235 дней, а среднегодовая температура воздуха составляет –6,6 °С.

Цель настоящей работы — изучение и оценка возрастной динамики функциональных показателей здоровья жителей Воркуты, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях.

Материалы и методы

Общепринятыми методами определяли рост, массу тела, силу кисти и становую силу, ЖЁЛ сухим спирометром. Рассчитывали ИМТ, динамометрический индекс (ДИ — отношение силы кисти к массе тела), становой индекс (СИ — отношение становой силы к массе тела), жизненный индекс (ЖИ — отношение ЖЁЛ к массе тела). Определяли статическую выносливость мышц кисти — время удержания усилия в 0,75 максимальной силы с помощью жидкостного динамометра Розенблата [11]. Рассчитывали показатель мышечной работоспособности (ПМР), равный произведению усилия на время его удержания. Измеряли время стояния на левой ноге с закрытыми глазами (правая стопа прижата к левому колену). Координационный показатель (КП — произведение времени прохождения синусоидной траектории ручным щупом на число касаний) определяли анализатором координационных реакций Екатеринбургского института охраны труда. Время зрительно-моторной реакции (ЗМР) и слухомоторной реакции (СМР) измеряли прибором авиационного врача ПАВ-01. Предъявлялось по 32 световых и звуковых раздражителя. Форсированный объем выдоха (ФОВ) определяли пневмотахометром Вотчала. Волонтерам проводили пробы с задержкой дыхания — Штанге (после вдоха) и Генчи (после выдоха). Проводили тест на переключение внимания с предъявлением черных и красных цифр (тест Шульте). САД и ДАД определяли в покое сидя — по Короткову. ЧСС измеряли пальпаторно. Рассчитывали «двойное произведение» (ДП) по Робинсону, минутный объем кровообращения (МОК) по Старру, вегетативный индекс (ВИК) по Кердо, индекс функциональных изменений (ИФИ) — по Баевскому [4], кардиореспираторный индекс Скибинской (КРИС) и уровень физического здоровья (УФЗ) по Апанасенко [2].

У части волонтеров (25 человек) на следующий день после обследования определяли гормональный профиль. Взятие крови из вены проводили в утренние часы натощак. Сыворотку отделяли центрифугированием и помещали на аликвоты, которые хранили в жидком азоте до использования. Уровень гормонов (АКТГ, кортизол, тироксин, трийодтиронин, тестостерон, инсулин), а также тироксинсвязывающего глобулина определяли методом радиоиммунологического *in vitro*-анализа с использованием наборов АСТН-РР и ЕСТО-СТ (СIS, Франция), СТЕРОН-К-1, рию-Е-ПГ, рию-Е- ПГ, рию-ТСГ-М, рию-ИНС-ПГ-1 (ИБОХ, Минск). Полученные данные сравнивали со значениями, прилагаемыми к тест-наборам в качестве среднеширотных норм.

Из всех добровольно пришедших на обследование были отобраны волонтеры, родившиеся в данной местности, — 82 мужчины 20–73 лет, давшие информированное согласие на обследование. Все они прошли ЭКГ и по заключению специалистов поликлиники были признаны практически здоровыми. Обследование проведено в холодный период года (декабрь) во время полярной ночи. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми научного центра УрО РАН. Осмотр и тестирование проведено в помещении с комфортным микроклиматом. В период медико-физиологического обследования среднесуточная температура наружного воздуха была в пределах от $-24 \dots -2$ °С (в среднем -13 °С), скорость ветра — 0,5–11,2 м/с с порывами от 3 до 29 м/с. Атмосферное давление было в пределах 745–769 мм рт. ст. (в среднем 755 мм рт. ст.) с внутрисуточными перепадами 1–21 мм рт. ст.

Полученные материалы обработаны статистически с помощью программы Biostat. С учетом нормального распределения данных при попарном сравнении возрастных групп использовали критерий *t* Стьюдента. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные результаты исследований приведены в табл. 1. У мужчин Заполярья рост и масса тела были примерно такие же, как у мужчин крупного уральского города Свердловска [9], находящегося на широте $56^{\circ}48'$. Силовые параметры у мужчин Воркуты и Свердловска также были близки между собой. Обращает на себя внимание повышенный ИМТ у мужчин Заполярья, что свидетельствует

об избыточной массе тела. ДИ снижен у воркутинцев старше 50 лет. По значениям ЖЁЛ мужчины Воркуты и Свердловска близки между собой. Значение ЖИ явно снижено у мужчин Воркуты после 40 лет. Что касается пробы Генчи, то практически у всех мужчин Заполярья обнаруживается низкая переносимость гипоксемии. Время СМР укладывается в норму только у мужчин 20–39 и 50–59 лет [10]. У остальных, а по времени ЗМР у всех обследованных воркутинцев, имеет место замедление сенсомоторных реакций, что говорит о заторможенности нервных процессов у жителей Заполярья.

Показатели САД повышены у мужчин старше 50 лет. Значение МОК у мужчин после 40 лет становится существенно ниже должного, что считается признаком истощения сердечной функции.

По уровню ИФИ отмечается напряжение адаптивных механизмов у мужчин старше 60 лет и неудовлетворительная адаптация у мужчин 50–59 лет [4]. Значения КРИС оцениваются как выше среднего у мужчин вплоть до 59 лет. Интегральный показатель соматического здоровья (УФЗ) оказывается на уровне ниже среднего у мужчин 50 лет и старше [2].

Что касается гормонального профиля (табл. 2), то у обследованных жителей Заполярья по сравнению с жителями средней полосы отмечали пониженное содержание в крови АКТГ, тироксина и после 40 лет — кортизола и повышенное содержание трийодтиронина.

В целом, обследованные мужчины обладают большими адаптационными возможностями и резервами здоровья, что, по-видимому, связано с фактором отбора и с физическим трудом многих из них.

По ряду показателей обнаруживается четкая возрастная динамика. Это относится, прежде всего, к силовым показателям, ЖЁЛ, ДИ, ЖИ, ПМР. После 20 лет возрастает ИМТ, снижается устойчивость внимания и скорость нервных процессов, способность балансировки тела, КРИС, УФЗ. Значения ВИК говорят о том, что после 20 лет начинает превалировать парасимпатическая регуляция, и тонус этого отдела вегетативной нервной системы с возрастом имеет тенденцию к увеличению. У взрослых мужчин с годами отмечается нарастание показателей САД и ДАД и четкое снижение МОК, что свидетельствует об ослаблении насосной функции сердца. У мужчин 40–60 лет статистически значимо снижается содержание

Возрастная динамика некоторых функциональных показателей у мужчин Заполярья, $M \pm SD$

Показатель	Возрастные группы, лет					Значимые различия между группами ($p < 0,05$)
	20–29, $n=16$	30–39, $n=32$	40–49, $n=11$	50–59, $n=14$	60–69, $n=9$	
	1	2	3	4	5	
Рост, см	177±4,4	174±6,5	171±5,7	169±5,9	166±6,6	3–1; 4–1, 2; 5–1, 2
Масса тела, кг	73,7±10,8	75,5±10,0	75,6±9,6	76,1±10,5	72,0±5,4	
ИМТ, кг/м ²	23,5±2,2	24,9±2,9	25,9±3,6	26,7±4,0	26,5±1,8	4–1; 5–1
Сила кисти, кг	57,4±6,0	55,9±8,0	50,8±8,4	46,6±7,6	41,3±9,5	3–1; 4–1, 2; 5–1, 2
ДИ, %	80±12,0	76±10,0	72±6,0	65±13,2	58±8,0	3–1; 4–1, 2; 5–1, 2, 3
Становая сила, кг	141±17,6	135±14,0	129±24,0	102±20,6	80±26,0	4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3
СИ, %	190±20	180±25	180±30	130±17	110±18	4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3, 4
Выносливость, с	39±14,8	41±13,5	40±12,3	35±11,5	30±13,5	
Показатель мышечной работоспособности, усл. ед.	2546±920	2252±745	2187±740	1831±709	1296±840	5–1, 2, 3
Балансировка тела, с	42±14,0	31±8,5	27±5,1	16±12,1	6±90	3–1; 4–1; 5–1, 2, 3
Координационный показатель, усл. ед.	18,0±3,2	18,8±4,0	18,5±3,3	24,4±8,4	46,0±11,0	4–1, 2; 5–1, 2, 3, 4
ЖЁЛ, мл	4859±628	4725±625	4377±615	4107±673	3335±970	4–1, 2; 5–1, 2
ЖИ, мл/кг	66,9±11,2	63,3±8,5	58,7±10,2	55,1±11,2	47,4±13,8	4–1, 2; 5–1, 2
ФОВ, мл/с	3019±680	3100±700	2957±600	2425±595	2100±600	4–1, 2; 5–1, 2, 3
Проба Штанге, с	80±20,0	76±18,0	68±22,5	68±19,8	52±14,0	5–1, 2
Проба Генчи, с	21±10,0	24±9,0	23±11,7	24±7,9	19±11,4	
Время ЗМР, мс	202±20	206±20	224±45	234±36	244±39	4–1, 2; 5–1, 2
Время СМР, мс	156±28	160±25	169±24	159±17	170±36	
Проба Шульте, с	108±18	110±20	142±27	163±35	194±30	3–1, 2; 4–1, 2; 5–1, 2, 3
САД, мм рт. ст.	125±11,2	125±10,0	126±12,6	144±14,1	154±15,0	4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3
ДАД, мм рт. ст.	73±5,6	78±6,0	83±4,2	90±7,7	95±6,9	2–1; 3–1, 2; 4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3
ЧСС, уд/мин	73±12,4	68±9,0	65±11,1	69±7,6	68±11,0	
ДП, усл. ед.	91±20	85±16	82±18	99±23	105±25	5–2, 3
МОК, мл	4300±980	3400±700	2700±600	2500±725	2300±630	2–1; 3–1, 2; 4–1, 2; 5–1, 2
ВИК, %	-7±20	-18±15	-10±19	-32±23	-25±27	
ИФИ, балл	2,3±0,28	2,4±0,25	2,5±0,33	3,1±0,40	3,4±0,42	4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3
КРИС, балл	54±17,2	55±19,0	49±21,0	41±16,2	29±18,0	5–1, 2
УФЗ, балл	12,0±3,2	11,8±3,5	11,2±3,3	6,1±4,2	2,0±1,2	4–1, 2, 3; 5–1, 2, 3, 4

Возрастные изменения гормонального профиля у мужчин Заполярья, $M \pm SD$

Показатель	Норма	Возрастные группы, лет		Статистически значимые различия между группами
		20–39, n=12	40–60, n=13	
АКТГ, пг/мл	22,3–29,2	22,6±3,15	18,7±3,80	$p < 0,05$
Кортизол, нмоль/л	365–385	372,5±38,45	400,7±49,23	Недостаточно
Тестостерон, нмоль/л	10,4–31,2	23,7±1,72	19,8±1,67	$p < 0,05$
Инсулин, мкЕд/мл	3–25	7,7±1,03	10,1±1,55	$p < 0,05$
Тироксин, нмоль/л	95,2–98,7	80,2±5,89	84,4±4,29	Недостаточно
Трийодтиронин, нмоль/л	1,66–1,78	1,49±0,04	1,55±0,05	Недостаточно
Тироксинсвязывающий глобулин, мкг/мл	14,5–25,5	16,4±1,13	16,2±0,77	Недостаточно

АКТГ и тестостерона, возрастает содержание инсулина.

Важно отметить, что по темпам возрастных изменений ряда показателей жители Заполярья опережают жителей средних широт. Особенно отчетливо это заметно по силе [9], ЖЁЛ [6], САД и ДАД, МОК [7, 8]. По отдельным показателям темпы старения обследованных воркутинцев выше, чем жителей средней полосы в развитых государствах. У пожилых воркутинцев (60 лет и старше) по сравнению с молодыми (20–29 лет) сила меньше в среднем на 28 %. У шведских мужчин возрастная разница составляет всего 20 % [3], у французских — 22 % [5], у американских — 16 % [12]. В этом же возрастном диапазоне у воркутинцев ЖЁЛ снижается на 31 %, у французов — на 17 %, у шведов — всего на 15 %; время сенсомоторных реакций удлиняется у мужчин Воркуты на 21 %, у американских — на 20 % [12], у французов — на 8 % [5]. Значение САД увеличивается у воркутинцев на 23 %, у французов — на 15 %.

Следовательно, темпы возрастного снижения функций и постарения организма у жителей Заполярья выше, чем у жителей средней полосы. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у жителей Заполярья происходит ускоренная по отношению к жителям средних широт инволюция физиологических функций и преждевременное старение организма. Это коррелирует и с данными о сокращении сроков жизни у приезжих в Заполярье [14].

Отмеченная выше тенденция проявляет себя, хотя и в меньшей степени, в пределах северной зоны. Так, у мужчин 50–59 лет села Объячево (60°12' с.ш.) по сравнению с молодыми (20–29 лет) САД и ДП практически не изменяются, возрастают ДАД на 5 %, ИФИ — на 20 %, снижаются СИ на 26 %, МОК — на 39 %, УФЗ — на 27 % [13]. Изменения у воркутинцев составили по

САД +15 %, по ДП +20 %, по ДАД +23 %, по ИФИ +35 %, по СИ –32 %, по МОК –46 % и по УФЗ –49 %.

Заключение

Показатели физического развития жителей заполярной Воркуты близки к стандартам для крупного промышленного центра России. Однако у многих взрослых воркутинцев имеется избыточная масса тела и повышено АД, что является фактором риска нарушений состояния здоровья.

Несмотря на то, что большинство воркутинцев — это отборный контингент, обследованные отличаются замедленными реакциями на световой и звуковой раздражители, сниженной способностью переносить гипоксемию после выдоха. По ряду интегральных показателей (уровень здоровья в баллах) многие воркутинцы получили средние или сниженные оценки. В целом, можно говорить о невысоком уровне соматического здоровья жителей Заполярья, о сниженных резервных и адаптационных возможностях организма, о повышенных темпах возрастного снижения функций и постарения, что, несомненно, можно связывать с экстремальными условиями проживания в Заполярье.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М. Экология человека и проблемы здоровья // Вестн. АМН СССР. 1989. № 9. С. 68–73.
2. Аланасенко Г. Л. Диагностика индивидуального здоровья // Гигиена и санитария. 2004. № 2. С. 55–58.
3. Астранд П. О. Мышечная деятельность и функции стареющего организма // В сб.: Двигательная активность и старение: Матер. междунар. симпоз. Киев, 1969. С. 83–92.
4. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Фирма «Слово», 2008.
5. Бурльер Ф. Определение биологического возраста человека. ВОЗ, тетради общественного здравоохранения. Женева, 1971. № 37.
6. Власов Ю. А., Окунева Г. Н. Кровообращение и газообмен человека. Новосибирск: Наука, 1992.

7. Коркушко С. В. Сердечно-сосудистая система и возраст. М.: Медицина, 1983.

8. Липовецкий Б. М., Плавинская С. И., Ильина Г. Н. Возраст и функция сердечно-сосудистой системы человека. Л.: Наука, 1988.

9. Материалы по оценке физического развития взрослого мужского населения г. Свердловска в возрасте 20–60 лет (методическое письмо). Свердловск, 1973.

10. Производственная эргономика / Под ред. С. И. Горшкова. М.: Медицина, 1979.

11. Розенблат В. В. Статическая выносливость и оценка работоспособности человека // В кн.: Человека и среда. Л.: Наука, 1975. С. 158–165.

12. Смол А. М. Проектирование для пожилых людей // В кн.: Человеческий фактор. Т. 2. Эргономические основы проектирования производственной среды / Под ред. Г. Салвенди (пер. с англ.). М.: Мир, 1991. С. 457–474.

13. Солонин Ю. Г. Гемодинамика у жителей «ближнего» Севера // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 5. С. 97–102.

14. Хаснулин В. И., Надточий Л. А. Обеспечение трудоресурсами промышленного центра и авроральной зоны Сибири и долговременные вахты // В сб.: Медико-биологические проблемы вахтовой организации труда. Новосибирск, 1988. С. 46–52.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 647–651

Yu. G. Solonin, E. R. Bojko, A. L. Markov

AGE DYNAMICS OF FUNCTIONAL PARAMETERS IN MEN IN THE POLAR REGION

Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of RAS, 50 ul. Pervomaiskaya, Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

In order to test the hypothesis about rapid involution of functional parameters in residents in the Polar region, the functional parameters in men of 20–69 years have been compared in cross-sectional study. There is a tendency to a steady decrease of height, strength indices, parameter of muscle working capacity, balancing of the body when standing on one leg, vital capacity, cardiac output, tolerance to hypoxemia, level of physical health, adrenocorticotrophic hormone and testosterone levels and an increase of body mass index, index of coordination (impairment of motor coordination), time of visual-motor response, systolic and diastolic blood pressure, index of functional changes, insulin level. More pronounced decline of functions is observed in men after 50 years.

Key words: *Polar region residents, health indices, hormonal profile, adaptation potentialities, level of physical health, age dynamics*

Р. А. Яскевич^{1,2}, Е. В. Деревянных², Л. С. Поликарпов^{1,2}, Н. Г. Гоголашвили^{1,2},
Е. В. Таптыгина^{1,2}, Е. А. Давыдов², Е. В. Козлов²

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПОЖИЛЫХ МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ К НОВЫМ КЛИМАТИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ

¹ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-Г;

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого,
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: cardio@imprn.ru

В статье приведены данные об особенностях показателей качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией в период реадaptации к новым климатическим условиям. Среди мигрантов Крайнего Севера и жителей Красноярска выявлено умеренное снижение качества жизни. Среди всех факторов снижения качества жизни у обследуемых наиболее значимыми являлись необходимость лечиться и принимать лекарственные препараты по поводу хронических заболеваний. В то же время, у мигрантов Крайнего Севера большое влияние на качество жизни оказывали снижение активности в повседневной жизни, ограничение в питании, у жителей Красноярска — уменьшение доходов при выходе на пенсию, снижение физической активности. При увеличении сроков проживания по приезде в южные регионы Центральной Сибири снижается доля обследуемых с нормальными показателями качества жизни и увеличивается число лиц со значительным снижением качества жизни.

Ключевые слова: Крайний Север, качество жизни, адаптация, реадaptация, пожилой возраст

Ежегодно с Крайнего Севера в более комфортные климатогеографические регионы России выезжает большое количество людей. По данным Роскомстата, каждый год 40–50 тыс. человек покидает данную природно-географическую зону. В ходе переселения перед мигрантами Крайнего Севера встают как задачи социально-экономического обустройства и проживания на новой для них территории, так и комплекс медико-психологических проблем, связанных с адаптацией к новым для них климатическим условиям уже в пожилом возрасте [1, 4]. Пожилой возраст характеризуется как продолжением оптимальной социальной активности, так и началом развития инволютивных изменений организма и, соответственно, снижением адаптационных возможностей [16].

Реадaptации жителей Севера с переездом на новое место жительства в новые климатические условия посвящено крайне небольшое число работ с поверхностным описанием изучаемой проблемы [6–8, 14, 15]. В то же время, следует отметить важность данного вопроса и необходимость выбора регионов, куда целесообразен переезд жителей Севера с меньшей «платой за реадaptацию» [11, 12].

Важными факторами, связанными с миграционными процессами, являются изменения в состоянии здоровья мигрирующих масс населения, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы [17]. Климатические условия играют определенную роль в реадaptации организма человека в новых условиях проживания. При этом у некоторых лиц развиваются соответствующие метеотропные реакции на смену метеогелиофакторов, что в последующем может привести к полному расстройству функциональных систем организма, развитию патологического процесса и неблагоприятному его течению [9, 10].

Эффективность того или иного метода лечения оценивают по разным критериям. Это и оценка объективных данных состояния пациентов, и подсчет таких статистических параметров, как летальность, частота рецидивов и т. д. Однако все эти критерии выживаемости и продолжительности жизни оставляют неохваченными важнейшие аспекты жизни человека, а именно все то, что определяет его как активного члена общества. Эти факторы оцениваются качеством жизни. На сегодняшний день качество жизни (КЖ) определяют как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования человека в его субъективном восприятии [13].

Таким образом, КЖ является самостоятельным критерием оценки эффективности лечения, дополняющим клинические и экономические данные. Большой интерес вызывает изучение КЖ у мигрантов Крайнего Севера при переезде в южные регионы Центральной Сибири из условий высоких широт в период реадaptации к новым климатическим и социально-экономическим условиям. Отсутствие до настоящего времени единых критериев оценки КЖ пациентов не позволяет объективизировать показания к выбору конкретного вмешательства. Изучение КЖ позволит выявить и оценить объективные данные о нарушении и динамике состояния здоровья этих пациентов.

Цель исследования — оценка КЖ у мигрантов Крайнего Севера пожилого возраста с артериальной гипертензией в период реадaptации к новым климатическим условиям.

Материалы и методы

В исследование были включены 176 мужчин и женщин пожилого возраста (60–74 года — по классификации ВОЗ, 1963) с артериальной гипертензией (АГ) II–III стадии (по рекомендациям ВНОК-2010, ESH/ESC-009), средний возраст $63,9 \pm 0,8$ года. Обследуемые были распределены на основную и контрольную группы. Основную группу составили мигранты Крайнего Севера (122 чел., средний возраст — $64,1 \pm 0,9$ года), прибывшие в южные регионы Центральной Сибири, контрольную — лица, проживающие в Красноярске (54 чел., средний возраст — $63,7 \pm 1,4$ года), группы по возрасту не отличались ($p=0,67$). Пациенты основной и контрольной групп были разделены по полу, времени пребывания на Крайнем Севере и времени проживания по возвращению в южные регионы Центральной Сибири (реадaptация).

Для исследования КЖ использовали методику, разработанную А. Г. Гладковым, В. П. Зайцевым, Д. М. Ароновым (1982) [5], адаптированную Т. А. Айвазян и В. П. Зайцевым (1989) [2], для исследования аспектов общего благополучия у больных с гипертонической болезнью. Данная методика направлена на отношение больного к следующим изменениям в его жизни, связанным с болезнью и ее лечением: необходимость лечиться, ограничивать физические усилия, умственную работу, поездки на транспорте, избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению; изменению взаимоотношений больного в связи с его заболеванием с близкими, друзьями и сослуживцами,

необходимость ограничивать трудовую деятельность, снижению заработной платы и должности; необходимости ограничений в проведении досуга, занятиях физкультурой и спортом, ведении домашнего хозяйства, питании, половой жизни; к запрету курения.

В ходе обследования больному предлагалось выразить свое отношение к каждому из указанных выше последствий заболевания, выбрав одну из следующих альтернатив: 1) «очень переживаю»; 2) «мне это неприятно»; 3) «отношусь безразлично»; 4) «рад этому». Каждый ответ оценивали определенным баллом: -2 , -1 , 0 и $+1$, соответственно. КЖ (общее благополучие) респондентов оценивали посредством расчёта суммарного показателя КЖ (СПКЖ) в баллах [2]. Сумма этих баллов по всем разделам методики позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных показателей — и о главных причинах изменения КЖ [3].

Результаты исследований вносили в протоколы и базу данных. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). При статистических расчетах использовали непараметрические критерии. Предварительно определяли соответствие выборок закону нормального распределения. В случае отклонения выборок от нормального распределения использовали F -критерий Фишера, U -критерий Манна–Уитни. Достоверным считали уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что у мигрантов Крайнего Севера СПКЖ составил $-5,5 \pm 0,43$ балла, что соответствовало умеренному снижению КЖ. Только у $11,5 \pm 2,8$ % обследуемых этой группы не выявлено снижения качества жизни. У большинства мигрантов ($43,4 \pm 4,5$ %) отмечали снижение КЖ легкой степени, у $18,8 \pm 3,6$ % — умеренное снижение и у $26,3 \pm 3,9$ % — значительное снижение (рис. 1).

У обследуемых контрольной группы СПКЖ равнялся $-6,1 \pm 0,7$ балла, что сопоставимо с группой мигрантов Крайнего Севера и соответствует умеренному снижению КЖ. В этой группе у $11,1 \pm 4,3$ % снижения показателей КЖ не вы-

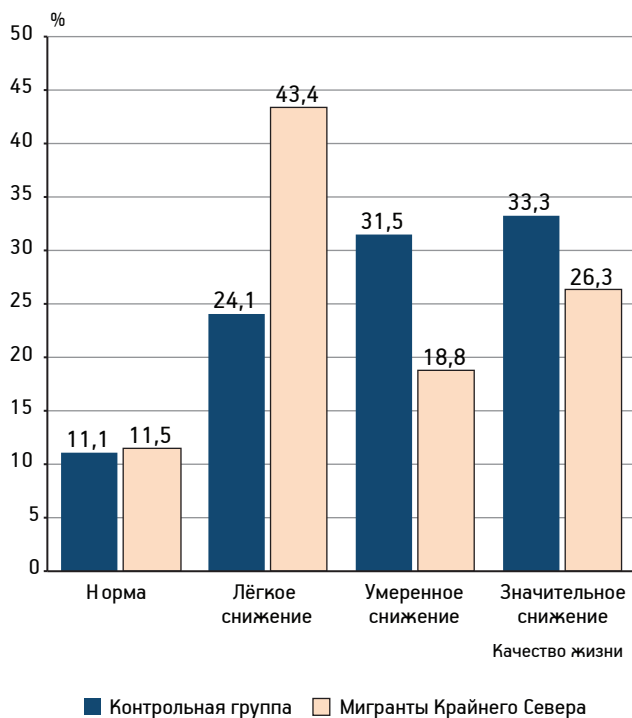


Рис. 1. Показатели качества жизни у обследуемых групп

явлено. У $24,1 \pm 5,9\%$ обследуемых контрольной группы выявлено снижение КЖ легкой степени, у $31,5 \pm 6,4\%$ — умеренное снижение и у $1/3$ больных ($33,3 \pm 6,5\%$) — значительное снижение. В сравнении с основной группой, у обследуемых, проживающих в Красноярске, чаще регистрировали умеренное и выраженное снижение КЖ (см. рис. 1).

Проведенный анализ причин, влияющих на снижение КЖ, позволил выявить следующие особенности. Снижение КЖ у большинства мигрантов Крайнего Севера связано с необходимостью лечиться и принимать лекарственные препараты по поводу имеющихся хронических заболеваний — $77,8 \pm 4,2\%$. У $21,3 \pm 3,7\%$ обследованных снижение показателей КЖ было связано с изменениями во взаимоотношениях с родственниками, у $8,1 \pm 2,4\%$ — с изменениями во взаимоотношениях с сослуживцами, у $18,8 \pm 3,6\%$ — с ограничением в трудовой деятельности, у $16,4 \pm 3,4\%$ — с уменьшением доходов, у $16,4 \pm 3,4\%$ — с понижением в должности, у $20,5 \pm 3,7\%$ — с ограничением проведения досуга, у $17,2 \pm 0,43\%$ — с ограничением общения с близкими друзьями, у $32,8 \pm 4,3\%$ — с ограничением физической нагрузки, у $55,7 \pm 4,5\%$ — со снижением активности в повседневной жизни, у $35,2 \pm 4,0\%$ — с ограничением в питании, у $2,5 \pm 1,4$ — с отказом от ку-

рения, у $15,6 \pm 3,3\%$ — с изменениями в половой жизни (рис. 2).

Таким образом, наибольшее влияние на КЖ обследуемых мигрантов Крайнего Севера оказывали такие факторы, как необходимость лечиться, снижение активности в повседневной жизни (более 50%), наименьшее влияние оказывали отказ от курения и изменение во взаимоотношениях с сослуживцами. Возможно, это связано с тем, что при переезде на постоянное место жительства в новые климатические зоны, в частности в Красноярск, Минусинск (юг Красноярского края), у этих лиц меняется стереотип (смена места работы или уход на пенсию), что, возможно, приводит к снижению показателей КЖ. В связи с этим, идет разбалансировка функциональной системы, регулирующей АД, что приводит к его подъему, а у ряда лиц — к развитию осложненного или неосложненного криза [11].

У большинства обследуемых контрольной группы снижение КЖ было связано с необходимостью лечиться — $77,8 \pm 5,7\%$, у $16,7 \pm 5,1\%$ — с изменениями во взаимоотношениях с родственниками, у $20,4 \pm 5,5\%$ — с изменениями во взаимоотношениях с сослуживцами, у $31,5 \pm 6,4\%$ — с ограничением в трудовой деятельности, у $25,9 \pm 6,0\%$ — с уменьшением доходов, у $16,4 \pm 3,4\%$ — с понижением в должности, у $18,5 \pm 5,3\%$ — с ограничением проведения досуга, у $18,5 \pm 5,3\%$ — с ограничением общения с близкими друзьями, у $44,4 \pm 6,8\%$ — с ограничением физической нагрузки, у $64,8 \pm 6,5\%$ — со снижением активности в повседневной жизни, у $35,2 \pm 6,5\%$ — с ограничением в питании, у $7,4 \pm 3,6\%$ — с отказом от курения, у $31,5 \pm 6,4\%$ — с изменениями в половой жизни (см. рис. 2). То есть наибольшее влияние на снижение КЖ у пациентов контрольной группы оказывали такие факторы, как необходимость лечиться, снижение физической активности, снижение активности в повседневной жизни. Наименьшее влияние оказывали отказ от курения и изменения во взаимоотношениях с родственниками.

Выявлены гендерные особенности причин, влияющих на снижение КЖ у мигрантов Крайнего Севера. Среди мужчин СПКЖ был выше, чем у женщин — $4,9 \pm 0,9$ против $5,7 \pm 0,5$ балла, соответственно ($p=0,24$). Необходимость лечиться снижала КЖ мужчин в $73,5 \pm 7,7\%$ случаев, женщин — $79,5 \pm 4,3\%$, изменения во взаимоотношениях с родственниками — $14,7 \pm 2,1$ и $23,8 \pm 3,8\%$ ($p=0,044$), изменения во взаимоотношениях с со-

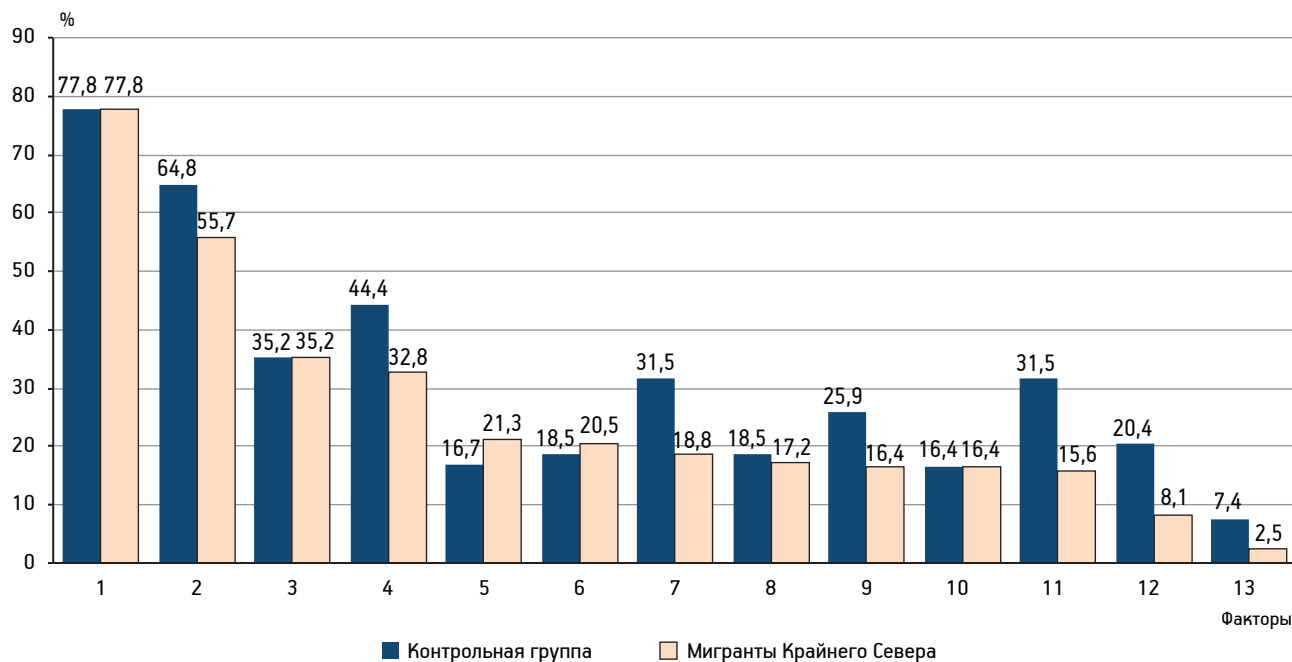


Рис. 2. Факторы, влияющие на показатели качества жизни у обследуемых основной и контрольной групп: 1 — необходимость лечиться; 2 — снижение активности в повседневной жизни; 3 — ограничение в питании; 4 — ограничение физической нагрузки; 5 — изменения во взаимоотношениях с родственниками; 6 — ограничение в проведении досуга; 7 — ограничение в трудовой деятельности; 8 — ограничение общения с близкими; 9 — уменьшение дохода; 10 — понижение в должности; 11 — изменения в половой жизни; 12 — изменения во взаимоотношениях с сослуживцами; 13 — отказ от курения

служивцами — $2,9 \pm 2,9$ и $10,2 \pm 2,4$ % ($p=0,036$), ограничение в трудовой деятельности — $14,7 \pm 6,1$ и $20,4 \pm 3,8$ %, уменьшение доходов — $17,6 \pm 3,6$ и $7,9 \pm 2,9$ % ($p=0,028$), понижение в должности — $14,7 \pm 6,1$ и $17,0 \pm 3,2$ %, ограничение в проведении досуга — $11,7 \pm 5,6$ и $23,8 \pm 3,9$ % ($p=0,028$), ограничение общения с близкими друзьями — $17,6 \pm 6,6$ и $17,0 \pm 4,0$ %, ограничение физической нагрузки — $35,3 \pm 8,3$ и $31,8 \pm 4,9$ %, снижение активности в повседневной жизни — $50,0 \pm 8,7$ и $57,9 \pm 5,2$ %, ограничение в питании — $26,5 \pm 7,7$ и $38,6 \pm 5,2$ %, отказ от курения — $2,9 \pm 2,9$ и $2,7 \pm 1,5$ %, ограничение в половой жизни — $32,4 \pm 8,1$ и $9,1 \pm 3,1$ % ($p=0,018$), соответственно.

В зависимости от длительности проживания на Крайнем Севере, обследуемые мигранты были разделены на три группы (1-я — длительность проживания 10–19 лет, 2-я — 20–29 лет, 3-я — более 30 лет). Выявлено, что с увеличением времени проживания на Севере отмечается улучшение СПКЖ с $-8,7 \pm 1,4$ балла у лиц, проживших 10–19 лет, до $-5,6 \pm 0,9$ и $-5,0 \pm 0,6$ балла — при проживании 20–29 лет и более 30 лет ($p=0,02$), соответственно, что можно объяснить адаптацией к новым климатическим условиям.

В 1-й группе у всех обследуемых КЖ было снижено в разной степени: $47,1 \pm 12,4$ % имели легкое снижение, $5,8 \pm 5,9$ % — умеренное и $47,1 \pm 12,4$ % — значительное. Во 2-й группе у $3,6 \pm 3,6$ % КЖ было в норме, $46,4 \pm 9,6$ % имели легкое снижение, $17,8 \pm 7,3$ % — умеренное и $32,2 \pm 8,9$ % — значительное. В 3-й группе у $13,2 \pm 4,1$ % КЖ было в норме, $48,5 \pm 6,1$ % имели легкое снижение, $17,6 \pm 4,7$ % — умеренное и $20,6 \pm 4,9$ % — значительное. То есть доля лиц с выраженным снижением КЖ и увеличением продолжительности жизни на Крайнем Севере снижается ($p=0,032$).

Проведен анализ КЖ у мигрантов Крайнего Севера в зависимости от сроков реадaptации к новым климатическим условиям. Обследуемые были разделены на группы в зависимости от сроков проживания при возвращении в южные регионы Центральной Сибири. 1-ю группу составили обследуемые с длительностью проживания до 5 лет, 2-ю — 6–10 лет, 3-ю — более 10 лет.

Выявлено, что по приезде в новые климатические условия в первые десять лет показатели КЖ у мигрантов Крайнего Севера несколько улучшились с $-5,7 \pm 1,2$ балла у лиц, проживших до 5 лет, до $-4,8 \pm 0,7$ балла при сроках реадaptации 6–10 лет.

При сроках реадаптации более 10 лет показатели КЖ ухудшились и составили $-6,4 \pm 0,7$ балла ($\rho=0,05$).

В 1-й группе у $11,8 \pm 8,0\%$ показатели КЖ были в норме, $41,2 \pm 12,3\%$ имели легкое снижение КЖ, $23,5 \pm 10,6\%$ — умеренное и $23,5 \pm 10,6\%$ — значительное. Во 2-й группе у $16,3 \pm 5,3\%$ КЖ было в норме, $46,9 \pm 7,2\%$ имели легкое снижение КЖ, $18,4 \pm 5,5\%$ — умеренное и $18,4 \pm 5,5\%$ — значительное. В 3-й группе у $5,4 \pm 3,1\%$ КЖ было в норме, $47,3 \pm 6,7\%$ имели легкое снижение КЖ, $12,8 \pm 4,5\%$ — умеренное и $34,6 \pm 6,5\%$ — значительное. При увеличении сроков проживания по приезде в южные регионы Центральной Сибири снижается доля обследуемых с нормальным КЖ и увеличивается — со значительным снижением, незначительное снижение КЖ не зависело от сроков проживания как на Севере, так и по приезде. По своим психофизиологическим механизмам этап реадаптации имеет много общего с этапом адаптации, и чем длительнее срок пребывания в измененных условиях, тем труднее и дольше происходит реадаптация к обычным условиям жизни [11].

Выводы

Таким образом, у мигрантов Крайнего Севера выявлено умеренное снижение качества жизни в отличие от пациентов контрольной группы, у которых чаще отмечали умеренное и выраженное снижение показателей качества жизни.

Наиболее значимыми факторами снижения качества жизни, как для мужчин, так и женщин — мигрантов Крайнего Севера являлись необходимость лечиться и принимать лекарственные препараты. Выявлены гендерные различия в качестве жизни мигрантов Крайнего Севера. У мужчин оказывали влияние на снижение качества жизни такие показатели, как уменьшение доходов (что вполне объяснимо резким снижением уровня дохода во время пребывания на Крайнем Севере и миграцией в районы Центральной Сибири) и ограничение в половой жизни, а у женщин — изменения во взаимоотношениях с родственниками, сослуживцами; ограничение в питании и проведении досуга.

Увеличение сроков реадаптации к новым климатическим условиям характеризуется снижением количества обследуемых с нормальными показателями качества жизни и увеличением пациентов со значительным снижением качества жизни, в связи с чем целесообразно проведение социально-психологической адаптации мигрантов Крайнего Севера путем создания при центрах медико-

социальной поддержки населения или гериатрических центрах в местах их компактного проживания в Центральной Сибири (южные районы Красноярского края, Хакассии) специально разработанной для этой группы населения программы адаптации лиц старших возрастных групп.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М.: РУДН, 2006.
2. Айвазян Т. А., Зайцев В. П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1989. № 9. С. 43–46.
3. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 2002. № 5. С. 92–95.
4. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
5. Гладков А. Г., Зайцев В. П., Аронов Д. М., Шарфнадель М. Г. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 1982. № 2. С. 100–103.
6. Игнатова И. А., Зайцева О. И., Покидышева Л. И. и др. Взаимосвязь патологии слуха с эмоциональным состоянием мигрантов Севера // В мире научных открытий (Серия «Проблемы науки и образования»). 2012. № 24(26). С. 261–272.
7. Капустенская Ж. И., Зайцева О. И., Дворяшина Е. М., Зайцева Ж. Г. Особенности адаптационных возможностей пожилых мигрантов с Севера в зависимости от типа личности // Сиб. мед. журн. 2011. № 6. С. 81–83.
8. Колодяжная Т. А., Зайцева О. И., Деревцова С. Н. Варианты клеточной реактивности и их роль в оценке реадаптации у пожилых мигрантов с Севера // Вестн. новых мед. технологий. 2012. № 2. С. 137–139.
9. Поликарпов Л. С., Лапко А. В., Хамнагадаев И. И., Яскевич Р. А. Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика. Новосибирск: Наука, 2005.
10. Поликарпов Л. С., Хамнагадаев И. И., Яскевич Р. А., Деревянных Е. В. Артериальная гипертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010.
11. Поликарпов Л. С., Хамнагадаев И. И., Яскевич Р. А. и др. Ишемическая болезнь сердца (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация в различных экологических условиях). Красноярск: КрасГМУ, 2011.
12. Поликарпов Л. С., Яскевич Р. А., Деревянных Е. В. и др. Ишемическая болезнь сердца в условиях Крайнего Севера. Красноярск: КрасГМУ, 2011.
13. Ремизов Е. В., Давыдов Е. Л., Корелина Т. В. Проблемы качества жизни пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертонией // Воен.-мед. журн. 2012. № 5. С. 64–67.
14. Сарибекова Т. Н. О социально-гигиенических условиях и состоянии здоровья пожилых континентов, поселившихся в полосе умеренного климата после длительного проживания в Заполярье // Гигиена и санитария. 1973. № 10. С. 55–57.
15. Турчинский В. И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука, 1980.
16. Харитоновна Е. В. Анализ личностных особенностей людей пожилого возраста // В сб.: Тезисы III Рос. конф. по экол. психологии. М.: Психол. институт РАО, 2006. С. 242–244.
17. Polikarpov L. S., Yaskovich R. A., Derevyannich E. V. et al. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // Int. J. Circumpolar Hlth. 2013. Vol. 72. (Suppl. 1). P. 337–339.

R. A. Yaskevich^{1,2}, E. V. Derevyannikh², L. S. Polikarpov^{1,2}, N. G. Gogolashvili^{1,2},
E. V. Tapygina^{1,2}, E. L. Davidov², E. V. Kozlov²

**ESTIMATION THE QUALITY OF LIFE IN ELDERLY MIGRANTS OF THE FAR NORTH
IN THE PERIOD OF READAPTATION TO NEW CLIMATIC CONDITIONS**

¹Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division of RAMS,
3-G ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022; ²Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,
1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022; e-mail: cardio@impn.ru

The article contains data about the peculiarities of indicators of the quality of life in elderly migrants of the Far North with arterial hypertension in the period of readaptation to new climatic conditions. Migrants of the Far North and residents of Krasnoyarsk revealed a moderate decline in the quality of life. Among all the factors reducing the quality of life of the subjects of study the most important is the need to be treated and to take drugs for chronic diseases. At the same time, the migrants of the Far North demonstrated a great reduction of the quality of life due to reduced activity in everyday life, dietary restrictions. The inhabitants of Krasnoyarsk showed the same due to reduction of income at retirement, reduced physical activity. At increase the terms of residence on arrival in the southern regions of Central Siberia the proportion of studied people with normal quality of life proved to be reduced and number of persons with a significantly reduced quality of life increases.

Key words: *Far North, quality of life, adaptation, readaptation, elderly patients*

И. А. Ракитянская¹, С. И. Рябов¹, С. В. Азанчевская², Т. С. Рябова¹,
К. Ал-Барбари³, А. С. Гурков¹, В. Б. Попова⁴

РОЛЬ ИНТРАРЕНАЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ *TNF-α* В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

¹ Городская больница Святого Великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1; e-mail: tita74@mail.ru; ² Централизованное патологоанатомическое отделение СПб ГБУЗ ГПАБ, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1; ³ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, 195257 Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14; ⁴ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Целью настоящего исследования было изучение экспрессии продуцируемого *TNF-α* в почечной ткани у больных с диабетической нефропатией (ДН) и сахарным диабетом 2-го типа и его влияние на развитие гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений ткани у этой категории больных. Обследование было проведено у 49 больных пожилого возраста (средний возраст 66,53±3,50 года) с СД 2-го типа, осложненным развитием ДН. В исследование включали пациентов при уровне креатинина сыворотки крови не более 0,13–0,14 ммоль/л и в начальной стадии ХПН при уровне креатинина сыворотки крови не более 0,20 ммоль/л. Длительность СД составила 17,89±0,44 года, диабетической нефропатии — 1,60±0,44 года. Всем пациентам проводили световую и иммунофлюоресцентную микроскопию биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. Морфологические изменения ткани оценивали в соответствии с последней международной классификацией диабетической нефропатии. Кроме световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, у всех больных определяли экспрессию *TNF-α* в клубочке и в интерстициальной ткани, используя моноклональные антитела, меченные *Fitc* («Дако», Германия). Оценивали расположение экспрессии *TNF-α* в клубочках (капиллярные петли, мезангиальный матрикс, капсула клубочка) и в интерстициальной ткани (эпителий извитых мочевых канальцев, базальная мембрана мочевых канальцев, интерстициальные клетки). При корреляционном анализе влияния экспрессии *TNF-α* на выраженность морфологических изменений ткани было выявлено, что при максимальной продукции цитокина в клубочке на стадии IIa класса, цитокин влияет только на развитие сегментарного склероза клубочков. По мере уменьшения продукции *TNF-α* в клубочке наблюдают прогрессирование гистологических изменений — развивается перигломерулярный склероз, нарастает утолщение гломерулярной базальной мембраны, экспансия мезангия переходит из мягкой в тяжелую и

затрагивает более 25% мезангиального матрикса (IIb стадия), формируются нодулярные поражения Киммельстила–Уилсона. Интерстициальная продукция *TNF-α* сохраняется достаточно высокой в эпителии мочевых канальцев и в интерстициальных клетках почечной ткани независимо от класса диабетической нефропатии и оказывает влияние на развитие тубулоинтерстициального фиброза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, биопсия, гломеруло-склероз, тубулоинтерстициальный фиброз, фактор некроза опухоли α

В связи с быстро растущим уровнем заболевания во всем мире, сахарный диабет 2-го типа (СД) достиг диапазона эпидемии и в ближайшие 20 лет его распространенность будет увеличиваться, затрагивая не только взрослое население, но детей и подростков [42]. Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее частой причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности [5] и составляет около 40% новых случаев заболевания почек в год во всем мире [46].

В опубликованных за последние годы работах показано, что врожденная активация иммунной системы в сочетании с механизмами воспаления играет существенную роль в развитии и прогрессировании ДН [2, 26, 42, 45]. В то же время, воспалительные механизмы принимают участие в возникновении таких нарушений, как резистентность к инсулину, гипергликемия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция с развитием микроальбуминурии, играющими важную роль в развитии и прогрессировании ДН [28, 34, 36]. В последние годы активно изучается роль провоспалительных цитокинов в развитии гистологических изменений

почечной ткани у больных СД [31, 40]. Роль цитокинов в патофизиологических процессах развития ДН достаточно сложная, так как они оказывают плеiotропное действие и могут вызывать разные клеточные реакции в зависимости от типа клеток, времени и контекста. Цитокины действуют синергически во многих реакциях, стимулируют клетки, которые их продуцируют, или соседние клетки, могут вмешиваться в реакцию путем прямых межклеточных взаимодействий, индуцируют экспрессию других цитокинов и цитокиновых рецепторов [32, 43].

В 1991 г. в экспериментальных условиях у крыс с диабетом было показано увеличение накопления конечных продуктов гликирования (glycation end-products — AGEs), увеличение продукции *TNF- α* и *IL-1 β* в области гломерулярной базальной мембраны (glomerular basement membranes — GBM) [20, 21]. По результатам проведенной работы авторы высказали предположение, что провоспалительные цитокины могут участвовать в развитии ДН, а одним из основных цитокинов, участвующим в патогенезе СД 2-го типа, является *TNF- α* [6]. Этот цитокин синтезируется, главным образом, моноцитами/макрофагами, *T*-лимфоцитами, а также гломерулярными, мезангиальными, эндотелиальными и тубулярными клетками почечной ткани [18, 19]. В экспериментальных исследованиях в почечной ткани крыс, больных СД, J. Navarro и соавт. выявили увеличение экспрессии мРНК *TNF- α* примерно в 2,5 раза по сравнению с почкой здоровых крыс [30].

Воздействие *TNF- α* на клетки почечной ткани заключается в активации фактора транскрипции, синтезе цитокинов и факторов роста, молекул адгезии, ферментов, экспрессии рецепторов, участвующих в синтезе других медиаторов воспаления, белков острой фазы, а также белков главного комплекса гистосовместимости [14, 33, 35]. Эта биологическая активность *TNF- α* играет значительную роль в развитии поражения почек при СД. *TNF- α* , вызывая гемодинамический дисбаланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими медиаторами и нарушая проницаемость эндотелия, изменяет внутриклубочковый кровоток и скорость клубочковой фильтрации [8].

Е. MaCarthy и соавт. [24] показали, что *TNF- α* способствует местному образованию АФК с последующим изменением барьерной функции клубочковой капиллярной стенки, что приводит к повышению проницаемости альбумина, независимо от гемодинамических факторов и эффекта воспа-

лительных клеток, также *TNF- α* стимулирует поглощение натрия клетками проксимальных канальцев [38], способствуя задержке натрия и развитию почечной гипертрофии — характерных изменениях на ранней стадии ДН [17].

Материалы и методы

Обследование было проведено у 49 больных пожилого возраста (средний возраст $66,51 \pm 3,50$ года) с СД 2-го типа, осложненным развитием ДН. В исследование включали пациентов при уровне креатинина сыворотки крови не более $0,13-0,14$ ммоль/л и в начальной стадии ХПН при уровне креатинина сыворотки крови не более $0,20$ ммоль/л (классификация ХПН С. И. Рябова и Б. Б. Бондаренко, 1975). Больных с кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, инфекцией мочевыводящих путей и с обострением сопутствующих заболеваний в исследование не включали. Длительность СД составила $17,89 \pm 0,44$ года, а длительность ДН от первого известного момента выявления микроальбуминурии до морфологического исследования почечной ткани и постановки диагноза составила $1,60 \pm 0,44$ года.

Для выявления характера и выраженности морфологических изменений почечной ткани всем пациентам проводили световую и иммунофлюоресцентную микроскопию биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. Морфологические изменения ткани оценивали в соответствии с последней международной классификацией диабетической нефропатии, разработанной в 2010 г. Научным комитетом Общества патологии почек (Renal Pathology Society, США) [38]. Световую микроскопию биоптата почки оценивали по следующим показателям: число клубочков, наличие глобального и сегментарного склероза клубочков, клеточность клубочка, выраженность экспансии мезангиального матрикса (менее и более 25%), утолщение гломерулярной базальной мембраны, выраженность межкапиллярных сращения, нодулярные образования Киммельстиля—Уилсона, наличие гиалиновых шапочек, перигломерулярный склероз, склеротические изменения интерстициальной ткани, наличие и выраженность мононуклеарных воспалительных инфильтратов в интерстициальной ткани, присутствие белковых масс в просветах канальцев, атрофия и дистрофия эпителия канальцев (сглаженность апикального края, снижение высоты эпителия канальцев), выражен-

ность гиалиноза афферентных и эфферентных артериол.

По данным световой микроскопии, у 12 больных был выявлен IIa класс (мягкая мезангиальная экспансия), у 13 больных — IIb класс (тяжелая мезангиальная экспансия), у 19 больных — III класс (нодулярные поражения Киммельстила–Уилсона) и у 5 больных — IV класс (расширенный диабетический гломерулосклероз). При световой микроскопии было показано, что экспансия мезангиального матрикса выявляется на очень ранней стадии заболевания при отсутствии изменений в общих анализах мочи и минимальной начальной микроальбуминурии. Кроме световой и иммунофлюоресцентной микроскопии (экспрессия *IgA*, *IgM*, *IgG*, фибриногена, λ - и κ -легких цепей), у всех больных определяли экспрессию *TNF- α* в клубочке и в интерстициальной ткани, используя моноклональные антитела, меченные *Fitc* («Dako», Германия). Использовался непрямой метод с мышиной сывороткой, меченой *Fitc* («Dako», Германия). Оценивали интенсивность экспрессии в баллах (0–3), характер и расположение экспрессии *TNF- α* в клубочках (капиллярные петли, мезангиальный матрикс, капсула клубочка) и в интерстициальной ткани (эпителий извитых мочевых канальцев, базальная мембрана мочевых канальцев, интерстициальные клетки).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы IBM SPSS Statistica, версия 26 (2012 г.). Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm Standard Error$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе локализации экспрессии *TNF- α* в почечной ткани было показано, что цитокин продуцируется во всех зонах клубочка и интерстициальной ткани. Однако экспрессию продуцируемого цитокина выявляли не у всех больных. Анализ частоты выявления локализации *TNF- α* представлен в табл. 1.

Из данных таблицы видно, что по мере прогрессирования ДН интенсивность продукции и частота выявления экспрессии *TNF- α* в области клубочков и интерстициальной ткани снижается. Единственная зона, где появляется экспрессия при прогрессировании заболевания и развитии выраженной атрофии эпителия мочевых канальцев, — это базальная мембрана проксимальных канальцев. Данные по анализу локализации экспрессии цитокина в клубочках и интерстициальной ткани представлены в табл. 2.

Как видно из представленных результатов, максимальная экспрессия продуцируемого *TNF- α* выявляется вдоль капиллярных петель клубочка и в эпителии извитых мочевых канальцев. Далее был проведен корреляционный анализ влияния экспрессии *TNF- α* (как в гломерулярной зоне, так и в интерстициальной ткани) у больных с ДН на выраженность морфологических изменений почечной ткани (табл. 3). При анализе было выявлено, что при максимальной продукции цитокина в клубочке на ранней стадии развития ДН (IIa класс — мягкая мезангиальная экспансия) достоверно цитокин влияет только на развитие сегментарного склероза клубочков. По мере уменьшения экспрессии продуцируемого *TNF- α* в клубочке наблюдали прогрессирование гистологических изменений — развивается перигломерулярный склероз, нарастает утолщение гломерулярной базальной мембраны, экспансия мезангия переходит из мягкой в тяже-

Таблица 1

Частота выявления (%) экспрессии *TNF- α* в разных зонах клубочка и интерстициальной ткани у пожилых больных с диабетической нефропатией

Локализация <i>TNF-α</i>	IIa класс, n=12	IIb класс, n=13	III класс, n=19	IV класс, n=5
Капиллярные петли клубочка	91,7	69,2	63,2	0,0
Мезангиальный матрикс	75,0	46,2	42,1	20,0
Капсула клубочка	50,0	23,1	15,8	20,0
Эпителий мочевых канальцев	83,3	84,6	63,2	60,0
Базальная мембрана мочевых канальцев	0,0	38,5	38,5	40,0
Интерстициальные клетки	50,0	30,8	26,3	60,0

лую и затрагивает более 25 % мезангиального матрикса (III стадия), формируются нодулярные поражения Киммельстила–Уилсона.

Интерстициальная продукция *TNF-α* сохраняется достаточно высокой в эпителии мочевых канальцев и в интерстициальных клетках почечной

Таблица 2

Локализация экспрессии *TNF-α* в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве у пожилых больных с диабетической нефропатией

Исследуемый показатель	Клубочек			Интерстициальная ткань		
	капиллярные петли	мезангиальный матрикс	капсула клубочка	эпителий мочевых канальцев	базальная мембрана канальцев	интерстициальные клетки
	1	2	3	4	5	6
<i>TNF-α</i>	1,426±0,17	0,021±0,02 $p_{1,2}<0,001$	0,192±0,09 $p_{1,3}<0,001$	1,213±0,15	0,135±0,07 $p_{4,5}<0,001$	0,170±0,08 $p_{4,6}<0,001$

Таблица 3

Зависимость экспрессии *TNF-α* в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве от морфологических показателей у пожилых больных с диабетической нефропатией

Морфологические изменения ткани	Клубочек	Интерстициальная ткань
Сегментарный склероз клубочков	$r=0,301, p=0,040$ $\tau=0,331, p=0,047$	–
Перигломерулярный склероз	$r=-0,365, p=0,012$ $R=-0,375, p=0,012$ $\tau=-0,323, p=0,016$	–
Экспансия мезангиального матрикса	$r=-0,311, p=0,033$ $\tau=-0,304, p=0,033$ $R=-0,314, p=0,032$	–
Утолщение базальной мембраны клубочков	$r=-0,377, p=0,009$ $\tau=-0,340, p=0,015$ $R=-0,356, p=0,032$	–
Нодулярные поражения Киммельстила–Уилсона в клубочках	$r=-0,327, p=0,028$ $R=-0,325, p=0,026$ $\tau=-0,302, p=0,025$	–
Интерстициальный склероз	–	$r=0,422, p=0,003$ $R=0,352, p=0,016$ $\tau=0,315, p=0,014$
Депозиты <i>IgA</i> в интерстициальных клетках	–	$r=0,483, p=0,001$ $R=0,483, p=0,001$ $T=0,483, p=0,001$
Депозиты <i>IgG</i> в интерстициальных клетках	–	$r=0,315, p=0,031$ $R=0,350, p=0,016$ $\tau=0,322, p=0,016$
Депозиты фибриногена в эпителии мочевых канальцев	–	$r=-0,335, p=0,015$ $R=-0,314, p=0,032$ $\tau=-0,288, p=0,023$
Атрофия эпителия мочевых канальцев	–	$r=0,288, p=0,086^*$ $R=0,337, p=0,048$ $\tau=0,348, p=0,030$
Сглаженность апикального края эпителия канальцев	–	$r=0,207, p=0,120^*$ $R=0,239, p=0,102^*$ $\tau=0,314, p=0,013$
Снижение высоты эпителия мочевых канальцев	–	$r=0,278, p=0,090^*$ $R=0,261, p=0,091^*$ $\tau=0,332, p=0,024$
Гиалиноз артериол	–	$r=0,388, p=0,007$ $R=0,411, p=0,005$ $\tau=0,385, p=0,005$

* $p>0,05$

ткани независимо от класса ДН. А локализация экспрессии на базальной мембране мочевых канальцев появляется на стадии развития тяжелой экспансии мезангиального матрикса (III класс) и сохраняется по мере прогрессирования атрофии эпителия мочевых канальцев и развития IV класса ДН — расширенного диабетического гломерулосклероза. Также интерстициальная продукция *TNF-α*, принимая участие в местной иммунной реакции, способствует формированию депозитов *IgA* и *IgG* в интерстициальных клетках, что видно из представленных в таблице данных.

В ранее опубликованных работах показано, что фибриноген относится к предикторам прогрессирования ДН независимо от наличия микроальбуминурии или гипертензии [10, 12]. Нами получены данные о формировании депозитов фибриногена в эпителии мочевых канальцев под влиянием продуцируемого в интерстициальной ткани *TNF-α*, однако максимальные депозиты фибриногена начинают формироваться на фоне некоторого снижения продукции цитокина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что локализация экспрессии *TNF-α* в интерстициальной ткани является одним из факторов, влияющим на развитие тубулоинтерстициального фиброза и гиалиноза артериол.

Диабетическая гломерулопатия описана при СД 1-го и 2-го типа, однако гистологические изменения у больных СД 2-го типа выражены в более мягкой степени [16]. В работе В. И. Коненковой и соавт. показано, что полиморфизм генотипов *TNF-α* A-238G, A-308G и A-863C является генетическим маркером риска развития СД 2-го типа у европейцев, а гомозиготные варианты генов цитокинов определяют особенности течения воспалительных процессов и развитие ДН [1]. Степень диабетической гломерулопатии (экспансия мезангиального матрикса и утолщение базальной мембраны) относится к строгим предикторам прогрессирования заболевания [7, 47].

Известно, что *TNF-α* играет важную роль не только в системе иммунитета, но и в развитии персистирующего воспаления, следовательно, воспалительные реакции, стимулированные *TNF-α*, могут привести к деструкции соединительной ткани, выходу литических ферментов, продуцируемых резидентными и воспалительными клетками, в результате чего *TNF-α* оказывает непосредственное влияние на процессы регенерации ткани, изменяя экспрессию коллагена I, III, V типа [11, 24]. Экспансия мезангиального матрикса обусловлена

повышенной аккумуляцией протеинов, которые в обычных условиях присутствуют в этих структурах, или депозитами протеинов, которые присутствуют в нормальной ткани, или тем и другим. Коллаген I, III, V типа и фибронектин экспрессируются только в поздней стадии гломерулосклероза и связаны с развитием нодулярных образований Киммельстила—Уилсона, на стадии мягкой и тяжелой экспансии мезангиального матрикса они не экспрессируются в мезангии [27]. Также *TNF-α* стимулирует увеличение синтеза эндотелина-1 мезангиальными клетками клубочков и оказывает прямое цитотоксическое действие на почечную ткань [9, 13], а повышенная продукция цитокина индуцирует процессы апоптоза и некроза гломерулярных клеток [17, 23] посредством каспазы-3 (*caspase-3*), которая является основной эффекторной каспазой [41].

В нашем исследовании максимальная экспрессия *TNF-α* выявлена не в области мезангиального матрикса, а вдоль капиллярных петель и капсулы клубочков, что, по-видимому, характерно для ДН [26]. В ранее опубликованных работах, на примере *IgA*-нефропатии, была показана взаимосвязь интраклубочковой экспрессии генов *TNF-α* с экспансией мезангиального матрикса и развитием тубулоинтерстициальных повреждений [4, 15, 22]. Возможно, механизмами влияния *TNF-α* на процессы регенерации почечной ткани, описанными выше, можно объяснить полученную нами корреляционную связь между клубочковой продукцией *TNF-α* и экспансией мезангиального матрикса ($r = -0,311$, $\rho = 0,033$; $\tau = -0,304$, $\rho = 0,033$; $R = -0,314$, $\rho = 0,032$) и формированием нодулярных поражений Киммельстила—Уилсона ($r = -0,327$, $\rho = 0,028$; $R = -0,325$, $\rho = 0,026$; $\tau = -0,302$, $\rho = 0,025$) у пожилых больных СД 2-го типа с ДН. То есть, кроме прямого цитотоксического действия на почечную ткань, *TNF-α* опосредованно, через изменение экспрессии коллагена I, III, V типа и фибронектина, влияет на развитие гистологических изменений в ткани. По-видимому, максимальная продукция *TNF-α* запускает процесс морфологических изменений в клубочке, которые в дальнейшем развиваются самостоятельно на фоне снижения продукции цитокина.

Природа взаимоотношений толщины клубочковой базальной мембраны (GBM) и воспалительных факторов, по данным литературы, до конца неизвестна. В качестве гипотезы предполагается, что вялотекущее воспаление может стимулировать эндотелиальные клетки и подоциты к ак-

кумуляции экстрацеллюлярного матрикса в GBM. Избыток депозитов экстрацеллюлярного матрикса (коллаген IV, энтактин, ламинин) на базальной мембране клубочков способствует развитию интрагломерулярной острофазовой реакции [16]. Авторы работы не смогли ответить на вопрос — воспаление играет патогенетическую роль в развитии ДН или увеличение продукции маркеров воспаления. Согласно полученным нами результатам, гломерулярная продукция провоспалительного цитокина *TNF-α* оказывает достоверное влияние на утолщение базальной мембраны клубочков ($r = -0,377$, $\rho = 0,009$; $\tau = -0,340$, $\rho = 0,015$; $R = -0,356$, $\rho = 0,032$). То есть, при максимальной продукции интрагломерулярного цитокина происходит запуск механизмов, индуцирующих аккумуляцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса в гломерулярную базальную мембрану. По-видимому, эти результаты подтверждают высказанную ранее M. Dalla Vesta и соавт. гипотезу о роли воспалительных факторов в развитии ДН.

TNF-α изменяет проницаемость эндотелия, нарушает распределение рецепторов, участвующих в межклеточной адгезии, и препятствует образованию стресс-волокон *F*-актина (*F-actin stress fibers*). В результате, происходит перестройка межклеточного соединения, что приводит к потере эндотелиальной проницаемости [13, 43]. A. Taslipinar и соавт. [37] показали наличие положительной корреляционной связи между концентрацией *TNF-α* в моче и уровнем протеинурии у больных СД 2-го типа и ДН ($\rho < 0,05$). Авторам не удалось доказать дисфункцию эндотелия сосудов при ДН, но полученные ими данные указывают на развитие гломерулярной эндотелиальной дисфункции. В ранее опубликованной работе нами была показана корреляционная связь между экспрессией *TNF-α* в гломерулярной зоне и разовой протеинурией ($\tau = 0,304$, $\rho = 0,041$) у больных с ДН [3]. Повреждение эндотелия, утолщение базальной мембраны и гладкомышечных клеток стенки сосуда с последующим пропитыванием ее белками плазмы приводит к развитию гиалиноза артериол при ДН [11]. Участие в развитии гиалиноза артериол почечной ткани такого маркера воспаления, как *TNF-α*, по-видимому, можно объяснить влиянием экспрессируемого *TNF-α* в интерстициальной ткани, что показано методом корреляционного анализа ($r = 0,388$, $\rho = 0,007$; $R = 0,411$, $\rho = 0,005$; $\tau = 0,385$, $\rho = 0,005$). Полученные данные согласуются с представлением B. Wojciak-Stothard и соавт. о способности *TNF-α*, в сочетании с другими

факторами, опосредованно влиять на потерю эндотелиальной проницаемости сосудов.

По данным морфологического исследования почечной ткани, у 40 % больных СД 2-го типа выявляют непропорционально тяжелые тубулоинтерстициальные и/или сосудистые поражения ткани, которые свидетельствуют о повреждении канальцев за счет апоптоза тубулярных клеток под влиянием протеинов клеточного цикла и являются одной из основных причин развития ДН [46]. Морфологические повреждения при ДН развиваются одновременно в артериолах, канальцах и интерстициальной ткани и включают утолщение базальной мембраны канальцев (ТВМ), атрофию канальцев, интерстициальный фиброз и атеросклероз. В проведенном исследовании показано, что продукция *TNF-α* в интерстициальной ткани достоверно влияет на развитие интерстициального фиброза ($r = 0,422$, $\rho = 0,003$; $R = 0,352$, $\rho = 0,016$; $\tau = 0,315$, $\rho = 0,014$), атрофию эпителия канальцев ($R = 0,337$, $\rho = 0,048$; $\tau = 0,348$, $\rho = 0,030$), сглаженность апикального края эпителиоцитов ($\tau = 0,314$, $\rho = 0,013$) и снижение высоты эпителия мочевых канальцев ($\tau = 0,332$, $\rho = 0,024$). Эти данные полностью согласуются с результатами исследования, полученными G. Wolf [44].

Окончательная дегенерация нефрона с потерей фильтрации может происходить не только в результате одновременного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция, но и в том случае, когда дегенерация канальцев прогрессирует быстрее, чем гломерулярный склероз приводит к развитию атубулярных клубочков с открытыми капиллярными петлями [25]. Таким образом, на основании данных литературы [23, 29, 39] и собственных исследований можно говорить о том, что ДН развивается в результате сложных взаимодействий клубочков, канальцев, интерстициальной ткани и сосудистых компонентов почки.

Заключение

Проведенное исследование показало роль одного фактора из множества других, участвующих в механизме развития гистологических (гломерулярных и тубулоинтерстициальных) изменений почечной ткани у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией.

Литература

1. Коненков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин // Сахарный диабет. 2012. № 3. С. 4–10.
2. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Лаптева О. А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // Нефрология. 2011. Т. 15. № 4. С. 21–25.
3. Ракитянская И. А., Рябов С. И., Ал-Барбари А. Г. и др. Влияние экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α в почечной ткани на клинико-лабораторные показатели и морфологические изменения ткани у больных с диабетической нефропатией // Вестн. СПбГУ. Сер. 11. 2013. Вып. 1. С. 60–69.
4. Рябова Т. С., Ракитянская И. А., Рябов С. И. Влияние экспрессии цитокинов IL-1 β и TNF- α в почечной ткани на развитие морфологических изменений ткани у больных IgA-нефропатией старше 60 лет // Вестн. СПбГУ. 2011. Сер. 11. Вып. 4. С. 34–41.
5. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. № 1 С. 81–90.
6. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C. et al. The inflammatory process in type 2 diabetes. The role of cytokines // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1084. P. 89–117.
7. Babazono T., Nyumura I., Toya K. et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 1518–1520.
8. Baud L., Perez J., Friedlander G., Ardailou R. Tumor necrosis factor stimulates prostaglandin production and cyclic AMP levels in rat cultured mesangial cells // FEBS Lett. 1998. Vol. 239. P. 50–54.
9. Bertani T., Abbate M., Zoja C. et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in rabbit // Amer. J. Pathol. 1989. Vol. 134. P. 419–430.
10. Bonnet F., Cooper M. E. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies // Diabete Metab. 2000. Vol. 26. P. 254–264.
11. Boyle J. J., Weissberg P. L., Bennett M. R. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. 1553–1558.
12. Bruno G., Merletti F., Biggeri A. et al. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: The Casale Monferrato Study // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 2150–2155.
13. Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. Inter-cellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice // J. Amer. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. № 6. P. 1711–1722.
14. Chow F., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 73–80.
15. Dalla Vestra M., Saller A., Mauer M., Fioretto P. Role of mesangial expansion in the pathogenesis of diabetic nephropathy // J. Nephrol. 2001. Vol. 14 (Suppl. 4). P. 51–57.
16. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes // Nephrol. 2005. Vol. 16. № 1. P. 78–82.
17. Dipetrillo K., Coutermarsh B., Gesek F. A. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. 2003. Vol. 284. P. 113–121.
18. Dong X., Swaminathan S., Bachman L. A. et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury // Kidney Int. 2007. Vol. 71. P. 619–628.
19. Galkina E., Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 368–377.
20. Hasegawa G., Nakano K., Sawada M. et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy // Kidney Int. 1991. Vol. 40. P. 1007–1012.
21. Komers R., Lindsley J., Oyama T. T., Anderson S. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates the progression of nephropathy in uninephrectomized diabetic rats // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. P. 36–41.
22. Lim C. S., Zheng S., Kim Y. S. et al. Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P. 269–275.
23. Liu R., Bal H. S., Desta T. et al. Graves tumor necrosis factor- α mediates diabetes-enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing // Amer. J. Pathol. 2006. Vol. 168. № 3. P. 757–764.
24. MaCarthy E., Sharma R., Sharma M. et al. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide // J. Amer. Soc. Nephrol. 1998. Vol. 9. P. 433–438.
25. Marcussen N. Atubular glomeruli and the structural basis for chronic renal failure // Lab. Invest. 1992. Mar. Vol. 66. № 3. P. 265–284.
26. Mason R. M., Wahab N. A. Extracellular Matrix Metabolism in Diabetic Nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 5. P. 1358–1373.
27. Mezzano S., Aros C., Droguet A. et al. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 2505–2512.
28. Mora C., Navarro J. F. Inflammation and diabetic nephropathy // Curr. Diabetes Reports. 2006. Vol. 6. № 6. P. 463–468.
29. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2007. № 292. P. 1665–1672.
30. Navarro J., Milena F., Mora C. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene expression in diabetic nephropathy: Relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition // Kidney Int. Suppl. 2005. Vol. 99. P. 98–102.
31. Nosadini R., Velussi M., Brocco E. et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 3. P. 476–484.
32. Ortiz A., Bustos C., Alonso J. et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental, and human glomerulonephritis // Adv. Nephrol. Necker Hosp. 1995. Vol. 24. P. 53–77.
33. Patsulaia T. Role of TGF-beta in pathogenesis of diabetic nephropathy // Georgian Med. News. 2006. Vol. 131. P. 13–18.
34. Rivero A., Mora C., Muros M. et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy // Clin. Sci. 2009. Vol. 116. P. 479–492.
35. Schmid H., Boucherot A., Yasuda Y. et al. European cDNA Bank (ERCB) Consortium: Modular activation of nuclear factor-kappaB transcriptional programs in human diabetic nephropathy // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 2993–3003.
36. Schreiner G. F., Kohan D. E. Regulation of renal transport processes and hemodynamics by macrophages and lymphocytes // Amer. J. Physiol. 1990. № 258. P. 761–767.
37. Taslipinar A., Yaman H., Yilmaz M. I. et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Scand. J. clin. Lab. Invest. 2011. Vol. 71. № 7. P. 606–612.
38. Tervaert T. W., Mooyaart A. L., Amann K. et al. and Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 556–563.
39. Thorburn A. Death receptor-induced cell killing // Cell Signal. 2004. Vol. 16. № 2. P. 139–144.

40. Tuttle K. R. Linking Metabolism and Immunology: Diabetic nephropathy is an inflammatory disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 6. P. 1537–1538.
41. Vilcek J. Novel interferons // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. № 1. P. 8–9.
42. Vivian E. M. Type 2 diabetes in children and adolescents — the next epidemic? // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. P. 297–306.
43. Wojciak-Stothard B., Entwistle A., Garg R., Ridley A. J. Regulation of *TNF*- α -induced reorganization of the actin cytoskeleton and cell–cell junctions by Rho, Rac, and Cdc42 in human endothelial cells // *J. cell. Physiol.* 1998. Vol. 176. P. 150–165.
44. Wolf G. Cell cycle regulation in diabetic nephropathy // *Kidney Int. Supp.* 2000. № 177. P. 59–66.
45. Yeo E.-S., Hwang J.-Y., Park J. E. et al. Tumor necrosis factor (*TNF*- α) and C-reactive protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes // *Yonsei Med. J.* 2010 July 1. Vol. 51. № 4. P. 519–525.
46. Zhang B., Ramesh G., Norbury C. C., Reeves W. B. Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor- α produced by renal parenchymal cells // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 37–44.
47. Zoppini G., Targher G., Chonchol M. et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 7. № 3. P. 401–408.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 658–665

I. A. Rakityanskaya¹, S. I. Ryabov¹, S. V. Azanchevskaya², T. S. Ryabova¹, K. Al-Barbari³,
A. S. Gurkov¹, V. B. Popova⁴

ROLE OF INTRARENAL PRODUCT *TNF*- α IN THE DEVELOPMENT OF GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL TISSUES CHANGES IN ELDERLY PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

¹ Municipal Hospital of the Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354; e-mail: tita74@mail.ru;

² Centralized Autopsy Department of the Municipal Office of Autopsy, 1 Severny pr., St. Petersburg;

³ Municipal Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, 14 ul. Vavilovskh, St. Petersburg 195257;

⁴ I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 6/8 ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022

The aim of this study was to investigate the expression of *TNF*- α produced in the kidney in patients with diabetic nephropathy (DN) type 2 diabetes and its impact on the development of glomerular and tubulointerstitial tissue changes in these patients. The survey was conducted in 49 elderly patients (mean age 66,53 \pm 3,50 years) with type 2 diabetes complicated by the development of DN. The study included patients with serum creatinine less than 0,13–0,14 mmol/l and in the initial stage of chronic renal failure in the level of serum creatinine less than 0,20 mmol/l. Diabetes duration was 17,89 \pm 0,44 years, and the duration of diabetic nephropathy was 1,60 \pm 0,44 years. Light and immunofluorescence microscopy of the renal biopsy specimens obtained by needle lifetime biopsy was performed for all patients. Morphological changes in the tissue were assessed in accordance with the latest international classification of diabetic nephropathy. In addition to light and immunofluorescence microscopy the expression of *TNF*- α in the glomerulus and interstitial tissue by monoclonal antibodies labeled *Fitc* («Dako», Germany) were determined in all patients. The location of *TNF*- α expression in the glomeruli (capillary loops, mesangial matrix, glomerular capsule) and in the interstitial tissue (urinary epithelium convoluted tubule basement membrane of urinary tubules, interstitial cells) were estimated. Correlation analysis of the influence of the expression of *TNF*- α on the expression of morphological changes of tissues revealed that a maximum of cytokine production in the glomeruli at the stage IIa class cytokine affected only the development of segmental glomerular sclerosis. With the decrease in *TNF*- α production in the glomeruli you can observe the progression of histological changes — periglomerular sclerosis development, builds thickening of the glomerular basement membrane; mesangial expansion goes from mild to severe and affects more than 25% of mesangial matrix (IIb stage), nodular lesions of Kimmelstil–Wilson are forming. Interstitial produce of *TNF*- α remains relatively high in the epithelium of the urinary tubules and in the interstitial cells of the kidney regardless of the class of diabetic nephropathy and influence the development of tubulointerstitial fibrosis.

Key words: type 2 diabetes, diabetic nephropathy, biopsy, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, tumor necrosis factor- α .

Л. М. Белозёрова

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

Пермская государственная медицинская академия, 614070 Пермь, ул. Крупской, 44; e-mail: belozerovalm@yandex.ru

У 183 человек 20–89 лет определены показатели компьютерной ЭЭГ. Созданы тест-программы и разработан метод определения биологического возраста по компьютерной ЭЭГ. Установлено, что в каждой возрастной группе выявляются три субпопуляции — люди с замедленным, средним и ускоренным темпом возрастных изменений. Предлагаемый метод определения биологического возраста включает стандартные, общепринятые показатели ЭЭГ.

Ключевые слова: метод, биологический возраст, компьютерная электроэнцефалография

В последнее время отечественные и зарубежные авторы уделяют большое внимание проблеме состояния головного мозга при старении по следующим причинам: 1) с увеличением средней продолжительности жизни происходит рост численности населения пожилого и старческого возраста; 2) с возрастом отмечается резкое учащение заболеваний головного мозга. Актуальность проблемы определяется также и тем, что возрастные изменения головного мозга являются одним из ведущих звеньев в процессе старения и нередко определяют его интенсивность.

Проблема стандартизации исследований возрастных изменений является ведущей для изучения влияния времени на трансформацию организма на всех этапах индивидуального развития от рождения до смерти, объединяемых термином «онтогенез». Некоторое приближение к решению данной проблемы видится в разработке методов определения биологического возраста.

Биологический возраст — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма.

Новизна данного исследования заключается в разработке метода определения биологического возраста по показателям компьютерной ЭЭГ.

В лаборатории онтогенеза Пермской государственной медицинской академии разработаны десять методов определения биологического возраста, применяемых в ПГМА и других научных и практических медицинских учреждениях [2–8, 12]:

- по физической работоспособности;
- по умственной работоспособности;
- по физической и умственной работоспособности;
- по стабилографии;
- по антропометрии;
- по спирографии;
- по костной асимметрии;
- по анализу крови;
- по электрокардиографии;
- по эхокардиографии.

Два метода — по физической работоспособности и антропометрии — имеют онтогенетический вариант и позволяют определять биологический возраст от 7 до 89 лет. Кроме того, создан один метод определения психологического возраста по методике Кеттелла. Целью данной работы явилась оценка разницы темпа старения с помощью метода определения биологического возраста по компьютерной ЭЭГ.

Для обследования были отобраны 183 человека (93 женщины и 90 мужчин) методом случайной выборки. О состоянии здоровья испытуемых судили по анамнестическим данным, результатам предварительного медицинского осмотра и анализу историй болезни. Исключали из выборки тех, кто имел в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт и другие состояния декомпенсации физиологических систем. Нами использована следующая возрастная классификация: зрелый — 20–59 лет, пожилой — 60–74 года, старческий — 75–89 лет и долгожители — 90 лет и старше.

Материалы и методы

Регистрацию ЭЭГ производили на компьютерном электроэнцефалографе Medicor 16 S с полосой пропускания до 70 Гц и постоянной времени 0,3 с. Записи выполняли от 16 электродов, расположенных по системе 10–20 по монополярной схеме с референтными ипсилатеральными ушными электродами. Во время записи испытуемый находился в звукоизолированном помещении в состоянии бодрствующего покоя с закрытыми глазами. Анализировали ЭЭГ с помощью системы «Brainlog». Фрагмент ЭЭГ, не менее 20-секундной продолжительности, обрабатывали программами периодометрического, спектрально-корреляционного анализов и получали файлы с расширением *rez* и *ans*. Файлы *rez* содержали полную таблицу выходных результатов обработки участка ЭЭГ; данную таблицу в дальнейшем распечатывали на принтере и использовали для статистического анализа. Файлы типа *ans* содержали ту же информацию, но в сжатом виде (во внутримашинном представлении). Низкочастотные и высокочастотные артефакты отфильтровывали с помощью программы спектральной фильтрации или устраняли в режиме редактирования ЭЭГ, и только после этого проводили периодометрический и спектрально-корреляционный анализы. Для каждого момента времени вычисляли карту распределения электрических потенциалов на поверхности головы, а затем, используя восьмислойную модель, решали обратную задачу — определение координат дипольных источников в объеме мозга, расчет индексов (y), частот (ν), периодов (T), амплитуд (A), коэффициентов временной асимметрии волн (S), коэффициентов асимметрии мозга (КАС) α -, β -, θ -, δ -диапазонов.

Использовали программы периодометрического и спектрально-корреляционного анализов, которые осуществляли последовательный поиск волн ЭЭГ, основываясь на характеристиках экстремумов в ЭЭГ-кривой. За вершину волны брали максимум негативности под активным электродом. На первом этапе работы программы происходил поиск экстремумов в ЭЭГ. По найденным экстремумам производили вычисление характеристик простых и сложных волн. При этом для простых волн определяли все перечисленные выше характеристики, а для сложных — только периоды и амплитуды. Расчет индексов, частот и амплитуд производили общепринятыми методами. Период волны измеряли как промежуток времени между двумя максиму-

мами позитивности под активным электродом. На основе методики А. А. Генкина измеряли и определенным образом соотносили времена восходящих и нисходящих фаз волн. С этой целью вычисляли коэффициент разности длительностей фаз волн по формуле: $S = (L1 - L2) / (L1 + L2)$, где $L1$ — время восходящей фазы волны, $L2$ — время нисходящей фазы волны.

Производили анализ КАС, который представлял собой отношение разницы величин исследуемого признака правого и левого полушарий к их сумме. Отрицательное его значение свидетельствовало о преобладании левого полушария над правым, положительное — о преобладании правого над левым.

Результаты и обсуждение

На основании метода множественной линейной регрессии разработаны следующие формулы для определения биологического возраста (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ) по ЭЭГ в условных годах:

1. БВ женщин = $-132,002 + 2,0283 \times \beta(\nu)O1 + 1,3207 \cdot \beta(\nu)T5 + 1,2568 \times \alpha(T)O2 + 1,2323 \cdot \theta(y)O2 - 1,8603 \times \theta(y)F3 - 0,3277 \cdot \delta(y)O2 + 1,0378 \times \delta(y)T6$;
ДБВ женщин = $27,9431 + 0,4457 \cdot ХВ$;
 $R = 0,67$; $\rho < 0,001$;
2. БВ мужчин = $159,0026 - 0,5468 \times \beta(y)O2 - 1,5077 \cdot \beta(T)O2 - 0,467 \times \beta(T)O1 + 1,1649 \cdot \theta(y)O2 + 1,4355 \times \delta(\nu)P4$;
ДБВ мужчин = $31,0408 + 0,4077 \cdot ХВ$;
 $R = 0,64$; $\rho < 0,001$.

Условные обозначения: T — период (мс); y — индекс (%); ν — частота (Гц); $O1$, $O2$, $F3$, $P4$, $T5$, $T6$ — стандартные отведения электроэнцефалограммы; $ХВ$ — хронологический возраст; R — коэффициент множественной корреляции показателей с $ХВ$; ρ — достоверность R по критерию Фишера.

В приведенных формулах вычисленные коэффициенты определяются абсолютной величиной, их корреляцией с $ХВ$ и взаимной корреляцией (долей их независимого информационного вклада). Уравнения имеют достоверные коэффициенты множественной корреляции с $ХВ$, что свидетельствует о возможности использования информации, включенной в данную модель БВ, для оценки ско-

Биологический возраст по электроэнцефалографии, усл. годы

Возраст, лет	Женщины			Мужчины		
	ХВ	БВ	ДБВ	ХВ	БВ	ДБВ
20–29, n=36	23,03±0,33	37,22±1,61	38,21±0,15	24,41±0,49	44,23±2,18*	40,99±0,2
30–39, n=26	34,58±0,78	44,78±2,11	43,36±0,35	34,6±0,63	44,42±1,73	45,15±0,26
40–49, n=27	43,39±0,64	48,78±2,2	47,28±0,29	44,48±0,76	43±3,11	49,17±0,31
50–59, n=25	53,71±0,57	51,27±1,95	51,88±0,25	54,58±0,84	53,07±2,04	53,29±0,34
60–69, n=24	65,28±0,73	52,03±2,69	57,04±0,33	65,2±0,83	57,01±4,07	57,62±0,34
70–79, n=23	75,03±0,91	59,11±3,86	61,39±0,4	75,22±0,83	58,93±2,87	61,71±0,34
80–89, n=22	82,99±0,69	71,66±4,99	64,93±0,31	82,33±0,48	70,23±2,77	64,61±0,2

* Достоверность различий БВ между женщинами и мужчинами ($p < 0,05$)

рости развития возрастных изменений в периоды зрелости и старения [1, 9–11].

Математическая модель множественной регрессии, как любая математическая модель, имеет свои недостатки. При статистических расчетах систематическая ошибка вычисления БВ проявляется в искажении показателей его на краях регрессии (в младшей возрастной группе он несколько завышен, в старшей — занижен по сравнению с ХВ).

В тех случаях, когда нужно определить точный БВ группы, индивидуума, нужно учитывать феномен «сужения». Исходя из этого, прямое сопоставление вычисленного БВ и ХВ группы и одного человека некорректно. Следует сопоставлять вычисленный БВ с величиной ДБВ, который характеризует популяционный стандарт темпа возрастных изменений [1–3, 7, 10].

Анализ данных у женщин и мужчин (табл. 1) показал средний темп старения во всех десятилетиях (БВ и ДБВ не имели достоверных различий), но в группе 80–89 лет проявилась тенденция к более высокому БВ по сравнению с ДБВ только для обоих полов, что свидетельствует об ускоренном темпе возрастных изменений и преждевременном старении.

Таблица 2

Границы функциональных классов

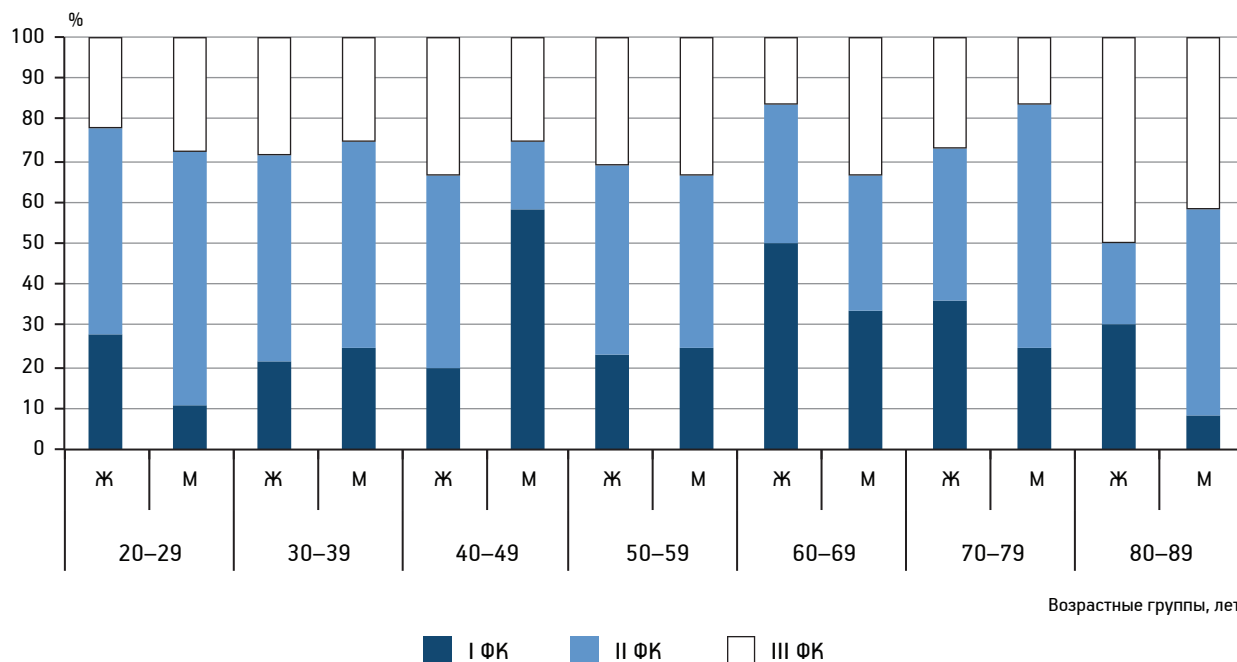
Функциональный класс	Отклонения БВ от популяционного стандарта	Характеристика старения
I	От –15,00 до –5,00 лет	Замедленное
II	От –4,99 до +4,99 лет	Физиологическое
III	От +5,00 до +15,00 лет	Преждевременное

Сравнение БВ женщин и мужчин позволило установить, что в третьем десятилетии БВ у женщин меньше, чем у мужчин, и не имеет существенных различий в остальных возрастных группах.

Для сравнения ведущей тенденции темпа возрастных изменений мы воспользовались соотношением квадратов коэффициентов множественной корреляции, так как одному году ХВ соответствует R^2 БВ. При таком подходе соотношение $R^2_{жен} : R^2_{муж}$ показывает, во сколько раз темп возрастных изменений у женщин больше или меньше темпа у мужчин. Как свидетельствуют полученные данные, соотношение по компьютерной ЭЭГ — 1,09, то есть женщины имеют более быстрый темп возрастных изменений мозга в периодах зрелости и старения по сравнению с мужчинами.

Далее испытуемые были разделены на три функциональных класса (ФК) на основе разницы между БВ и ДБВ каждого индивидуума (табл. 2). После данной процедуры были выявлены более детальные половые различия. Количественное распределение обследуемых приведено на рисунке. Анализ показал следующие особенности: 1) у женщин снижение числа обследованных II ФК на протяжении всего периода исследования; незначительные колебания числа женщин I и III ФК во всех периодах, за исключением роста числа испытуемых I ФК и уменьшения III ФК в возрастной группе 60–69 лет; 2) у мужчин снижение числа обследованных II ФК в возрасте 20–49 лет при увеличении числа испытуемых I ФК в возрастной группе 40–49 лет при неизменности показателей этих классов в остальных периодах и незначительных изменениях числа мужчин III ФК на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, при анализе количественного состава разделения по ФК удалось уточнить,



Распределение обследованных женщин (Ж) и мужчин (М) по функциональным классам (ФК)

что более высокий темп возрастных изменений у женщин по сравнению с мужчинами объясняется большим числом среди женщин преждевременно стареющих людей.

Метод определения БВ по тест-программе показателей компьютерной ЭЭГ, являясь объективным инструментом оценки возрастных изменений головного мозга, показал наличие людей с замедленным, средним и ускоренным темпом старения во всех возрастных группах.

Учитывая гетерохронность (различие изменений органов и систем во времени), гетеротопность (различие интенсивности изменений для разных структур одного и того же органа), гетерокафтенность (различие в направлении изменений), гетерокинетичность (различие скорости изменений) старения физиологических систем организма, данный метод отражает возрастные изменения только биоэлектрической активности головного мозга.

Новый метод является ориентировочным при сопоставлении с методами определения БВ по умственной, физической и обоим видам работоспособности [5–8, 12, 13], но благодаря широкому применению исследований компьютерной ЭЭГ в медицине может быть рекомендован для скрининговых исследований диагностики темпов биологического старения.

Выводы

Темп возрастных изменений по биоэлектрической активности головного мозга в периоды зрелости и старения более быстрый у женщин по сравнению с мужчинами.

Метод определения биологического возраста по тест-программе показателей компьютерной ЭЭГ является объективным инструментом оценки возрастных изменений головного мозга.

Определение индивидуального биологического возраста по компьютерной ЭЭГ показало наличие людей с замедленным, средним и ускоренным темпом возрастных изменений во всех возрастных группах.

Литература

1. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнедеятельности. Киев, Ирпень, 2009.
2. Белозёрова Л. М. Алгоритм создания методов определения биологического возраста // Эстет. мед. 2006. Т. 5. № 2. С. 199–204.
3. Белозёрова Л. М. Метод определения психологического возраста по тесту Кеттелла // В сб.: Альманах «Геронтология и гериатрия». Вып. 4. М., 2005. С. 96–98.
4. Белозёрова Л. М. Методология изучения возрастных изменений // Клин. геронтол. 2002. Т. 8. № 12. С. 3–7.
5. Белозёрова Л. М. Работоспособность и возраст. Том избранных трудов. Пермь, 2001.
6. Белозёрова Л. М. Физическая работоспособность и биологический возраст мужчин // Клин. геронтол. 2008. № 5. С. 21–24.

7. Белозёрова Л. М., Власова Л. Н. Поперечные и продольные исследования физического здоровья детей и подростков. Пермь, 2007.

8. Белозёрова Л. М., Соломатина Н. В. Особенности умственной и физической работоспособности лиц зрелого возраста. Пермь, 2008.

9. Войтенко В. П. Половые различия в старении и смертности человека // В сб.: Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. М., 1987. Т. 6. С. 64–105.

10. Дубина Т. Л., Разумович А. Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника, 1975.

11. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.

12. Сиротин А. Б., Белозёрова Л. М. Влияние различных двигательных режимов на умственную работоспособность мужчин зрелого возраста // Теория и практика физ. культуры. 2009. № 3. С. 52–54.

13. Dean W. Biological aging measurement — clinical applications. Los Angeles, 1986.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 666–670

L. M. Belozeroва

BIOLOGICAL AGE ESTIMATION BY MEANS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY

Perm State Medical Academy, 44, ul. Krupskoy, Perm 614070, Russia; e-mail: belozerovalm@yandex.ru

The indices of computer electroencephalography have been estimated in 183 persons at the age of 20–89. Test-programs and the method of biological age determination by computer electroencephalography have been elaborated. We have found three subpopulations in each age group — people with slowing-down, mean and accelerated age changes rate. The proposed method of biological age determination includes standard generally established indices of computer electroencephalography.

Key words: *method, biologic age, computer electroencephalography*

Р. С. Умнов¹, Н. С. Линькова¹, В. Х. Хавинсон^{1, 2}

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

В обзоре приведено сравнительное описание двух групп пептидных нейропротекторов — полипептидных комплексов (Кортексин, Церебролизин) и коротких пептидов (Семакс, Кортаген, Пинеалон). Рассмотрен опыт клинического применения пептидов у лиц старших возрастных групп и молекулярно-клеточные механизмы их нейропротекторной активности.

Ключевые слова: полипептидные комплексы, короткие пептиды, нейропротекторы, старение

У людей старше 60 лет в различных зонах ЦНС довольно часто развиваются атрофические и дегенеративные изменения. В частности, почти на $\frac{1}{3}$ снижается число нервных волокон. При сочетании возрастной инволюции головного мозга с сосудистой патологией или с наличием в анамнезе черепно-мозговых травм может возникать дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), инсульт, деменция и эпилепсия, что является важными причинами социальной дезадаптации и смертности у лиц старших возрастных групп.

По данным ВОЗ, инсульт занимает третье место среди причин смерти взрослого населения планеты, средняя частота встречаемости в развитых странах составляет около 2 500 случаев на 1 млн населения в год. Особенно высок риск развития инсульта у пациентов, достигших 55-летнего возраста. С каждым последующим десятилетием вероятность развития инсульта у них возрастает почти в два раза [43]. Деменция начинает развиваться во второй стадии ДЭ и может привести к летальному исходу за 2–5 лет от манифестации этого заболевания. Частота деменции среди лиц старше 65 лет составляет 5–15% [12]. R. L. Martin и соавт. (1989) выявили, что в США тяжелой формой деменции страдают 1,4 млн людей, из них 750–1 млн — деменцией альцгеймеровского типа [36]. В начале XXI в. эти цифры увеличились почти в 1,5 раза. Кроме того, в экономически развитых стра-

нах деменция, в частности болезнь Альцгеймера, занимает четвертое место среди причин смертности. Согласно данным Госкомстата (2007), в Российской Федерации ориентировочное число пациентов с деменцией превышает 1,2 млн человек. Частота возникновения эпилепсии у людей 60–69 лет составляет 76; 70–79 лет — 147; 80 лет и более — 159 на 100 000 населения [12].

Препараты, используемые для лечения патологии головного мозга, в том числе и у людей пожилого возраста, относятся к разным фармакологическим группам. Среди них выделяют антиоксиданты, блокаторы оксида азота, препараты, подавляющие процессы ПОЛ, и др. В настоящее время перспективными нейропротекторами также являются пептидные биорегуляторы, обладающие высокой физиологической активностью и низкой иммуногенностью [1, 24, 38]. По составу их можно разделить на две группы: полипептидные комплексы, выделенные из мозга крупного рогатого скота или свиней (Кортексин, церебролизин и др.), и короткие синтетические пептиды (Семакс, Кортаген, Пинеалон и др.) [30].

Полипептидные комплексы, обладающие нейропротекторной активностью

Кортексин — лекарственный полипептидный биорегулятор (комплекс полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа), получаемый из коры головного мозга крупного рогатого скота или свиней, с выраженной нейропротекторной активностью. Препарат был создан и впервые внедрен в клиническую практику коллективом ученых Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова под руководством В. Х. Хавинсона и В. Г. Морозова [9, 11, 13]. Кортексин используют при лечении больных старших возрастных групп при нарушениях мозгового кровообращения, астенических

состояниях, энцефалопатиях разного генеза и др. [9, 13]. Включение Кортексина в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней в комплексное лечение последствий черепно-мозговой травмы у 174 пациентов 25–70 лет способствовало нормализации показателей ЭЭГ и транскраниальной УЗДГ [13]. Применение Кортексина в той же дозе и тем же курсом у 58 лиц пожилого и старческого возраста с органическими психическими расстройствами способствовало восстановлению умственной деятельности (памяти и мышления) и показателей иммунитета. При повторных курсах лечения наблюдали более выраженный и длительный клинический эффект [13]. По данным многоцентрового рандомизированного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Кортексин оказался эффективным средством в терапии острого ишемического инсульта головного мозга у 272 пациентов 30–80 лет [15]. Пациентам применяли Кортексин внутримышечно ежедневно в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней с повторным курсом через 10 дней. При введении Кортексина наблюдали восстановление неврологических функций (оценка по шкалам NIH, Рэнкинаб, Ривермида), что сопровождалось регрессом когнитивных нарушений (оценка по шкале MMSE) и регрессом двигательного дефицита (оценка по индексу повседневной активности Бартэл). Достигнутый эффект сохранялся в течение месяца после окончания второго курса лечения Кортексином [14].

В другом многоцентровом рандомизированном исследовании Кортексина при остром ишемическом инсульте головного мозга было установлено позитивное влияние препарата на морфометрическую картину очага поражения головного мозга [16]. Кроме того, была установлена эффективность Кортексина у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Пациенты (31 человек) 50–75 лет с ДЭ I–II стадии получали Кортексин внутримышечно по 10 мг 2 раза в день в течение 14 дней [16]. Кортексин улучшил качество жизни у 97 % пациентов. При этом после курса терапии Кортексином у 90 % пациентов было отмечено уменьшение выраженности субъективных симптомов (эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружений). На фоне лечения Кортексином также наблюдали регресс вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов, увеличение объема слухоречевой памяти, когнитивных вызванных потенциалов (уменьшение их латентности или увеличение амплитуды).

По данным МРТ выявлено уменьшение зон активации в височных и лобных долях головного мозга, что свидетельствует об уменьшении энергозатрат мозга на выполнение стандартных психологических нагрузок. Эти данные подтверждают ранее полученные результаты, свидетельствующие о том, что Кортексин эффективен в комплексной терапии энцефалопатий разного генеза [13].

Установлено, что в основе нейропротекторного действия Кортексина лежит его способность повышать синтез серотонина и ГАМК. Кортексин также повышает выделение дофамина из аксонов нейронов стриатума и одновременно подавляет взаимодействие дофамина с пре- и постсинаптическими рецепторами, что объясняет широкий спектр его клинического действия [13]. Нейропротекторные свойства Кортексина обусловлены его способностью снижать апоптоз и стимулировать пролиферацию нейронов [4]. Так, Кортексин в концентрациях 2–100 нг/мл повышает выживаемость и синтез АТФ в «молодых» и «старых» нейронах, подвергнутых действию глутамата *in vitro*, что указывает на его антиапоптозное действие. Кроме того, в культурах клеток нейронов мозжечка, коры и гиппокампа мозга Кортексин замедляет развитие отсроченной кальциевой дисрегуляции при действии глутамата [4]. В органотипических культурах клеток головного мозга эмбрионов цыплят Кортексин стимулирует рост нейритов [39].

О.К. Гранстем и соавт. (2008) полагают, что молекулярный механизм активации процесса клеточного обновления нейронов под действием Кортексина «связан с изменением экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) и фактор роста нервов (*NGF*)».

Церебролизин — лекарственный полипептидный биорегулятор (комплекс полипептидов и аминокислот с молекулярной массой не более 10 кДа) с нейропротекторной активностью, получаемый из головного мозга свиней. В некоторых случаях препарат может вызывать аллергические реакции и гипервозбуждение ЦНС (агрессивность, бессонница). Рандомизированное контролируемое исследование Церебролизина, проведенное в Christian-Doppler Hospital (Zalzburg), при нейропротекторном лечении 146 больных с острым нарушением мозгового кровообращения показало, что препарат является безопасным и хорошо переносится пациентами с острым инсультом. В этом исследовании Церебролизин применяли

ежедневно внутримышечно в дозе 5 мл в течение 3 нед [35]. В Шанхайском университете Цзютун (Китай) был проведён метаанализ эффективности Церебролизина при лечении болезни Альцгеймера. Исследование включало шесть рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Установлено, что Церебролизин улучшал общее состояние пациентов с лёгкой и средней формой болезни Альцгеймера. В этих исследованиях Церебролизин применяли в дозе 5 мл в течение 5 дней в неделю на протяжении 4 нед [45]. Другое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование Церебролизина у 1 070 пациентов после инсульта не выявило положительной динамики у больных со средней степенью тяжести заболевания. Однако у тяжелых больных после применения Церебролизина было отмечено уменьшение смертности в течение 90 сут по сравнению с контрольной группой (смертность в группе с плацебо — 20 %, в группе с Церебролизин — 10,5 %) [37].

В исследовании трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера (*mThy1-hAPP751*) внутриперитонеальное введение Церебролизина в дозе 5 мл/кг ежедневно в течение 6 мес приводило к уменьшению проявлений нейродегенерации (снижению содержания амилоида в мозгу и выраженности патологии синапсов). Авторы работы полагают, что достигнутый эффект может быть связан со снижением созревания и транспорта предшественника β -амилоидного пептида (*APP*) к местам образования β -амилоидного пептида [44].

По мнению ряда авторов, пептиды, входящие в состав Церебролизина, могут взаимодействовать с рецепторами тормозных медиаторов мозга, такими как аденозиновые *A1*-рецепторы и ГАМК *B*-рецепторы [26, 27, 46, 47]. Установлено, что Церебролизин дозозависимо подавлял электрически индуцированную синаптическую передачу в гиппокампе мозга крыс [26, 27]. Кроме того, выявлено, что Церебролизин оказывает иммуномодулирующее действие. В модели нейродегенерации у крыс Церебролизин тормозил активацию микроглии, о чем свидетельствовали изменения морфологии и синтеза *IL-1b* микроглиальными клетками мозга крыс. Введение крысам Церебролизина (0,5 и 2 мл/кг ежедневно внутримышечно в течение 7 дней) также снижало экспрессию *IL-1b* в головном мозгу крыс [23].

Короткие пептиды, обладающие нейропротекторной активностью

Семакс — лекарственный препарат, относящийся к классу регуляторных пептидов и оказывающий ноотропное, психостимулирующее, нейрозащитное, антиоксидантное и антигипоксическое действие. Представляет собой модифицированный фрагмент АКТГ, содержащий семь аминокислотных остатков *MEHFPGP* (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*). Молекулярная масса Семакса составляет около 874 Да. Этот пептидный препарат был разработан в Институте молекулярной генетики РАН (Москва).

При интраназальном применении Семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер, а период его полураспада в организме при однократном введении составляет 20–24 ч [40, 41]. Биологическая активность Семакса связана с его последовательной деградацией, при которой большая часть пептида расщепляется на фрагменты *EHFPGP* (*Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*) и *HFPGP* (*His-Phe-Pro-Gly-Pro*), модулирующие холинергическую нейротрансмиссию и генерацию *NO* [2]. Применение Семакса эффективно при каротидном ишемическом инсульте и вертебробазилярной локализации сосудистого поражения. При интраназальном применении в суточной дозе 12–18 мг препарат снижает 30-дневную летальность, улучшает клинический исход инсульта и повышает степень функционального восстановления, особенно в случаях раннего начала терапии [6].

В клинических исследованиях Семакс успешно применяли у 30 пациентов со слабыми и умеренными симптомами нарушений внимания, памяти, моторных навыков, вызванных ишемическими цереброваскулярными расстройствами (через месяц после инсульта), травмами головы без осложнений (через год после травмы) и болезнью Паркинсона в фазе без признаков слабоумия. Пациентам назначали Семакс по 750 мкг ежедневно (по 5 капель 3 раза в день) в течение 5 дней. После перерыва в 10 дней курс повторяли. После применения Семакса отмечено улучшение познавательных, визуально-моторных и моторных навыков, внимания и электрической активности мозга [29].

В другом исследовании нейропротекторных свойств Семакса участвовали 303 пациента, страдающих от сосудистых нарушений мозга, хореи Гентингтона и тех, кто перенес хирургические операции после черепно-мозговых травм. Одна группа пациентов (200 человек) получала Семакс

(1,5–2 мг ежедневно в течение 5–14 дней), а контрольная группа — стандартную терапию. После применения Семакса у 80 % пациентов с выраженными цереброваскулярными расстройствами отмечено повышение работоспособности, улучшение познавательной деятельности и аудиовербальной памяти, сна и настроения. У 87,5 % больных хореей Гентингтона в форме гиперактивности наблюдали снижение головных болей, восстановление сна, уменьшение числа произвольных движений, улучшение показателей аудиовербальной памяти, настроения, работоспособности и показателей ЭКГ. У тех пациентов, которые перенесли нейрохирургические вмешательства после черепно-мозговых травм, улучшались кратковременная и долговременная память [29]. Интраназальное введение Семакса совместно с интенсивной терапией острого полушарного ишемического инсульта оказывало благоприятное действие на выраженность и темпы восстановительных процессов, способствуя ускорению регресса общемозговых и очаговых нарушений [7].

На молекулярно-клеточном уровне нейропротекторные свойства Семакса связаны с его способностью повышать пролиферацию и функциональную активность холинергических нейронов и активность ацетилхолинэстеразы. В экспериментах на органотипических культурах нейронов в нормальной и обедненной (снижение концентрации глюкозы и кислорода) культуральных средах, Семакс в дозах 100 нмоль и 10 мкмоль стимулировал рост нейронов холинергической группы. При добавлении Семакса выживаемость холинергических нейронов достоверно повышалась примерно в 2 раза, что сопоставимо с аналогичным эффектом *NGF* [22]. Направленное действие нейропептида на холинергические нейроны сопровождалось повышением активности ацетилхолинэстеразы в специфических структурах мозга, что обычно коррелирует с улучшением процессов обучения и формирования памяти. При этом Семакс не влиял на выживаемость ГАМК-ергических нейронов и зернистых клеток мозжечка. Предварительное внутрибрюшинное введение Семакса вызывало снижение индуцированной стрессом экспрессии гена *c-Fos* в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у предрасположенных к эмоциональному стрессу крыс [17]. Кроме того, Семакс в экспериментах на животных активировал экспрессию генов нейротрофических факторов *NGN* и *BDNF* [42].

Несмотря на попытки выявить рецепторное связывание Семакса с цитоплазматически-

ми мембранами нейронов и глиальных клеток мозга крыс и целыми нейронами, до настоящего времени обнаружить специфические рецепторы для этого пептида не удалось. По предположению И. А. Гривенникова и соавт. (1999), Семакс способен связываться с мембранами нервных клеток, причем это связывание специфично и обратимо. Авторы этой работы полагают, что рецепторы, с которыми может связываться Семакс, очень малочисленны и встречаются только в отдельных участках мозга [5].

Кортаген — нейропротекторный пептид, синтезированный на основе аминокислотного анализа Кортесина и содержащий четыре аминокислотных остатка *AEDP* (*Ala–Glu–Asp–Pro*). Молекулярная масса Кортагена составляет около 430 Да. Этот пептидный препарат был разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии под руководством В. Х. Хавинсона [33].

Кортаген стимулировал рост органотипических культур клеток коры головного мозга эмбрионов цыплят в концентрации 20 нг/мл на 30 % по сравнению с контрольной группой. При этом Церебролизин оказывал такой же эффект в большей концентрации — 100 нг/мл, что свидетельствует о более выраженном и направленном действии Кортагена на нейроны коры головного мозга. У крыс Кортаген при внутрибрюшинном введении (по 1 мкг ежедневно в течение 5 дней) снижал интенсивность ПОЛ в коре головного мозга. У крыс в модели электрошокового стресса Кортаген в дозе 5 мкг/кг снижал уровень метаболита серотонина — 5-оксииндолуксусной кислоты, повышал уровень серотонина и не влиял на эти показатели у интактных животных. У старых крыс (20–24 мес) в условиях вызванной амнезии (электросудорожный шок и интоксикация этиловым спиртом) Кортаген при внутрибрюшинном введении улучшал показатели памяти и обучения, что свидетельствует о его ноотропной активности и способности подавлять амнестическое воздействие вредных факторов. При острой черепно-мозговой травме у крыс Кортаген также способствовал нормализации условно-рефлекторного навыка, координации движений и мышечного тонуса. Кроме того, в исследовании на животных был проведен сравнительный анализ нейропротекторной активности Кортагена и Кортесина [8]. Крысам в модели ишемии (окклюзия общих сонных артерий) ежедневно внутрибрюшинно вводили Кортаген (0,25 мкг/кг) и Кортесин (1 мкг/кг) в течение 7 сут. Оба пептид-

ных биорегулятора снижали выраженность неврологических нарушений у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс и повышали их выживаемость в постишемическом периоде. Кортаген более эффективно по сравнению с Кортексином снижал уровень продуктов ПОЛ. Однако Кортексин повышал ориентировочно-исследовательскую активность и снижал уровень тревожности животных, тогда как Кортаген не обладал таким действием. Таким образом, можно сделать вывод, что нейропротекторная активность Кортагена и Кортексина, по-видимому, сопоставима, но для Кортагена эффект достигается в меньших дозах.

Пинеалон — нейропротекторный пептид, содержащий три аминокислотных остатка *EDR* (*Glu-Asp-Arg*). Молекулярная масса Пинеалона составляет около 418 Да. Этот пептидный препарат был разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии под руководством В. Х. Хавинсона [32].

В клиническом исследовании 72 пациента 30–74 лет с последствиями черепно-мозговой травмы и церебрастенией дополнительно к стандартной терапии перорально ежедневно получали Пинеалон по 2 капсулы 2 раза в день в течение 20–30 дней (содержание активного вещества в одной капсуле 0,1 мг). Контрольную группу составили 37 аналогичных пациентов, которым было назначено только общепринятое лечение. После применения Пинеалона пациенты отмечали улучшение памяти, снижение длительности и интенсивности головных болей и появление эмоциональной уравновешенности. У пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы после перорального применения трипептида наблюдали регресс очаговой симптоматики и улучшение речевой функции при моторной и сенсорной афазии. У пациентов с церебрастенией под влиянием перорального приема Пинеалона уменьшалось число ошибок при выполнении корректурной работы и повышался интегральный показатель работоспособности [10].

Пероральное ежедневное применение Пинеалона (по одной капсуле 2 раза в день в течение 2 нед) у спортсменов способствовало нормализации функций антиоксидантной системы, повышению уровня адаптации к физическим нагрузкам, тренированности организма и энергетического обмена. Повышение уровня энергетического обеспечения мышечной ткани под действием Пинеалона коррелировало с увеличением экспрессии генов *PPARA* и *PPARG*, кодирующих белки, увеличивающие окислительную способность скелетных

мышц. При этом пептидная регуляция адаптивных возможностей организма сопровождалась повышением экспрессии гена белка теплового шока *HSPA1A*. Следует отметить, что на фоне приема Пинеалона у спортсменов наблюдали снижение частоты возникновения острых респираторных заболеваний, что подтверждено данными исследования иммунного статуса. У спортсменов отмечено также увеличение экспрессии маркеров активации иммунных клеток — *CD71*, *CD25*, *HLA-DR* и нормализация содержания *Ig* классов *M*, *G*, *E* [21]. Пинеалон ежедневно перорально применяли у 75 людей пожилого возраста (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед) для коррекции психоэмоционального и функционального состояния ЦНС [3]. После применения Пинеалона у пациентов отмечали повышение кратковременной и долговременной памяти и снижение индекса тяжести состояния.

В модели экспериментальной пренатальной гипергомоцистеинемии у крыс было изучено влияние Пинеалона на функциональную активность ЦНС. Известно, что индукция окислительного стресса *in vivo* сопряжена с повышением уровня содержания гомоцистеина в крови животных, со снижением когнитивных способностей и нарушениями глутаматергической системы мозга. Внутримышечное введение Пинеалона крысам способствовало улучшению пространственной ориентации и обучаемости потомства при проведении теста «водный лабиринт Морриса». Можно полагать, что защитное действие трипептида связано с его способностью подавлять накопление АФК в нейронах, повышая их устойчивость к окислительному стрессу и предотвращая взаимодействие гомоцистеина и его производных с рецепторами глутамата [25]. В культурах гранулярных клеток мозжечка оценивали влияние Пинеалона на активацию MAP-киназы, временный профиль которой определяет, какие гены будут экспрессироваться — гены адаптации или апоптоза. При добавлении в культуры клеток трипептида *lag*-период активации MAP-киназы удлиняется, что можно рассматривать как защитный эффект от токсического действия гомоцистеина. Затем было изучено влияние трипептида на окислительный стресс, вызываемый в нейронах убаином или пероксидом водорода. Пинеалон вызывал достоверное снижение уровня АФК в нейронах [34]. Кроме того, установлено сайт-специфическое взаимодействие Пинеалона с ДНК [28]. Трипептид связывается с *CNG*-содержащими дезоксирибополионуклеотидами (предпочтительно с *CAG*-содержащими

Сравнительная характеристика областей применения и механизма действия пептидных биорегуляторов

Пептидный биорегулятор	Молекулярная масса (Да) и структура	Основные показания к применению	Дозировка	Механизм действия
Кортексин	До 10 000, чаще всего встречающиеся аминокислоты <i>Ala, Glu, Asp, Pro</i>	Черепно-мозговая травма, ДЭ, психические расстройства, невроз, острый ишемический инсульт	По 10–20 мг ежедневно 1–2 раза в день в течение 10–14 дней, внутримышечно	<ul style="list-style-type: none"> •Повышение синтеза серотонина, ГАМК, дофамина, АТФ •Активация пролиферации, снижение апоптоза нейронов
Церебролизин	До 10 000, аминокислоты и пептиды	Острый ишемический инсульт, болезнь Альцгеймера; побочные эффекты: аллергия, повышенная агрессивность	5–50 мл ежедневно в течение 3–4 нед, внутримышечно или внутривенно	<ul style="list-style-type: none"> •Взаимодействие с ГАМК-рецепторами •Снижение синтеза <i>IL-1</i> и <i>APP</i> •Активация нейронов
Семакс	874, <i>Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro</i>	Черепно-мозговая травма, инсульт, хорей Гентингтона	По 750–2000 мкг ежедневно в течение 5–14 дней, интраназально	<ul style="list-style-type: none"> •Расщепление на два биологически активных фрагмента •Регуляция синтеза <i>NO</i> •Повышение синтеза ацетилхолинэстеразы в холинергических нейронах •Повышение экспрессии генов <i>NGF, BDNF, c-Fos</i>
Кортаген	430, <i>Ala-Glu-Asp-Pro</i>	В экспериментах на животных при ишемии, черепно-мозговой травме	По 3 мкг ежедневно в течение 10 дней, внутримышечно	<ul style="list-style-type: none"> •Повышение синтеза серотонина •Снижение ПОЛ •Повышение пролиферативной активности нейронов
Пинеалон	418, <i>Glu-Asp-Arg</i>	Черепно-мозговая травма, снижение физической и умственной работоспособности	По 2 капсулы (1 капсула — 0,1 мг) ежедневно 2 раза в день в течение 14–30 дней, перорально	<ul style="list-style-type: none"> •Активация MAP-киназы •Изменение экспрессии генов <i>PPARA, PPARG, HSP1A1</i> •Взаимодействие с <i>CG-</i>, <i>CNG-</i> сайтами ДНК

структурами), что делает эти сайты недоступными для ДНК метилтрансфераз, в результате чего промотор остается неметилированным. В связи с этим, специфические (комплементарные) пептид-ДНК-взаимодействия могут эпигенетически контролировать синтез белка в нейронах [18, 19, 20, 31].

В заключение следует отметить, что пептидные препараты успешно применяют для лечения разных заболеваний ЦНС у лиц старших возрастных групп с ишемическим инсультом, ДЭ, болезнью Альцгеймера, последствиями черепно-мозговой травмы, психическими расстройствами, хореей Гентингтона. Пептидные препараты также повышают физическую и умственную работоспособность у людей при увеличенных физических нагрузках и ускоренном старении (таблица).

Следует отметить, что три из пяти описанных пептидных биорегуляторов (Церебролизин, Кортексин, Пинеалон) обладают иммуномодулирующим свойством. Это особенно важно при возрастном снижении иммунной функции. В целом, Кортексин и Церебролизин обладают сходной с короткими синтетическими пептидами биологической активностью. Однако, принимая во внимание

побочные эффекты Церебролизина и его меньшую эффективность в сравнении с Кортагеном, можно предположить, что изучение нейропротекторных свойств коротких пептидов может быть достаточно перспективным. Кроме того, для полипептидных комплексов вопрос о механизме действия до сих пор остается открытым. Точно не установлено, взаимодействуют ли они с рецепторами и/или транспортируются в клетку и каким-то образом регулируют экспрессию генов. Для коротких пептидов Семакса и Пинеалона установлена способность регулировать экспрессию генов. Это связано, можно полагать, с непосредственным взаимодействием ДНК—пептид, что показано для Пинеалона *in vitro*. Вероятно, короткие нейропротекторные пептиды (Кортаген, Семакс, Пинеалон) могут проникать в клетку подобно пептидам из группы *cell penetrating peptides* (CPPs) [18].

Таким образом, нейропротекторные препараты пептидной природы — Кортексин, Церебролизин, Семакс, Кортаген, Пинеалон — являются высокоэффективными в коррекции нарушений функций головного мозга и терапии при его возрастной патологии, а дальнейшее изучение механизмов дей-

ствия препаратов позволит выявить новые показания к применению.

Литература

1. Ашмарин И. П., Королева С. В. Регуляторные пептиды. Биоинформационный подход к исследованию функционального континуума // Успехи функц. нейрхимии. 2003. С. 85–94.
2. Ашмарин И. П., Незавибатько В. Н., Мясоедов Н. Ф. и др. Ноотропный аналог адренкортикотропина 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журн. ВНД. 1997. Т. 47. Вып. 3. С. 420–430.
3. Балашова С. Н., Жернаков Г. Л., Дудков А. В. Применение пептидных биорегуляторов у лиц пожилого возраста с нарушениями психоэмоционального состояния // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 448–452.
4. Гранстем О. К., Сорокина Е. Г., Сторожевых Т. П. и др. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) // Terra Medica nova. 2008. № 5. С. 1–4.
5. Гривенников И. А., Долотов О. В., Гольдина Ю. И. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих // Молекул. биол. 1999. Т. 33. № 1. С. 120–126.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мясоедов Н. Ф. и др. Эффективность Семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) // Журн. неврол. 1997. Т. 97. № 6. С. 26–34.
8. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Кортексин и Кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 2. С. 8–15.
9. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Перспективы применения цитомединов в клинической медицине и геронтологии // Клин. геронтол. 2000. Т. 78. № 2. С. 42–45.
10. Морозов В. Г., Рыжак Г. А., Малинин В. В., Рутковская В. Н. Цитогены. Биологически активные добавки к пище: Метод. рекомендации. СПб.: Коста, 2011.
11. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Гречко А. Т., Жуков В. В. Патент на изобретение РФ «Способ получения препарата, обладающего восстанавливающей активностью при нарушении функции головного мозга». № 1298979, 16.02.1993.
12. Пустоханова Л. В. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и возможности их коррекции нейромидином // Журн. неврол. 2011. № 4. Вып. 2. С. 23–27.
13. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2003.
14. Скоромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Журн. неврол. 2008. № 22. С. 32–38.
15. Стаховская Л. В., Мешкова К. С., Дадашева М. Н. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта // Вестн. ВМА. 2012. Т. 1. № 37. С. 238–244.
16. Танащян М. М., Бархатов Д. Ю., Глотова Н. А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Вестн. ВМА. 2011. Т. 3. № 35. С. 181–187.
17. Умрюхин П. Е., Коплик Е. В., Гривенников И. А. и др. Экспрессия гена c-Fos в мозгу у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях внутрибрюшинного введения аналога АКТГ(4-10) — Семакса // Журн. ВНД. 2001. Т. 51. № 2. С. 220–227.
18. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Тарновская С. И., Линькова Н. С. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // Успехи соврем. биол. 2013. Т. 133. № 3. С. 310–316.
19. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Жилинский Д. В. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 11–22.
20. Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 154. № 9. С. 391–396.
21. Хавинсон В. Х., Трофимова С. В., Винер И. А. и др. Методика повышения резервных возможностей организма спортсменов высокой квалификации, специализирующихся в сложнкоординационных видах спорта, с помощью пептидных биорегуляторов: Метод. рекомендации. СПб.: Институт биорегуляции и геронтологии, 2012.
22. Agapova T. Y., Agniullin Y. V., Shadrina M. I. et al. Neurotrophin gene expression in rat brain under the action of Semax, an analogue of ACTH 4-10 // Neurosci. Lett. 2007. Vol. 417. № 2. P. 201–205.
23. Alvarez X. A., Lombardi V. R. M., Fernandez-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
24. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. № 11. P. 139–149.
25. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealonn protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // Int. J. clin. exper. Med. 2012. Vol. 5. № 2. P. 179–185.
26. Baskys A., Wojtowicz J. M. Effects of brain tissue hydrolysate on synaptic transmission in the hippocampus // Pharmacol. Biochem. Behav. 1994. Vol. 49. № 4. P. 1105–1107.
27. Baskys A., Wojtowicz J. M. Actions of organ-derived preparations on synaptic transmission in the hippocampus // Adv. Biosci. 1993. Vol. 87. P. 345–346.
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 deoxyribooligonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210–1219.
29. Kaplan A. Ya., Kochetova A. G., Nezavibatko V. N. et al. Synthetic ACTH analogue semax displays nootropic-like activity in human // Neurosci. res. Com. 1996. Vol. 19. № 2. P. 115–123.
30. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
31. Khavinson V. Kh., Fedoreeva L. I., Vanyushin B. F. Short Peptides modulate the effect of endonucleases of wheat seedling // Dokl. Biochem. Biophys. 2011. Vol. 437. P. 64–67.
32. Khavinson V. Kh., Grigoriev E. I., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Peptide stimulating neurones regeneration, pharmacological substance based thereon and method of its application: Eurasia Patent. 06.2008. EA 010157.
33. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Malinin V. V., Grigoriev E. I. Tetrapeptide stimulating functional activity of neurons. Pharmacological agent based thereof and method of use thereof: USA Patent. 03.2007. US 7,189,701.
34. Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al. Pinealonn increases cell viability by supression of free radical levels and activating proliferative processes // Rejuvenation Res. 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.
35. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // J. Neural. Transm. 2005. T. 112. № 3. С. 415–428.
36. Martin R. L. Update on dementia of the Alzheimer type // Hosp. Com. Psychiat. 1989. Vol. 40. № 6. P. 593–604.
37. Muresanu D., Brainin M., Bornstein N. M. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-

controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study // Clin. Study Report. 2011. Vol. 43. № 3. P. 630–636.

38. *Ostrovskaya R. U., Gruden M. A., Bobkova N. A. et al.* The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model // J. Psychopharmacol. 2007. Vol. 6. P. 611–619.

39. *Pinelis V. G., Storozhevykh T. P., Surin A. M. et al.* Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity // J. Peptide Science. 2008. Vol. 14. № 8 (Suppl.). P. 159–160.

40. *Potaman V. N., Alfeeva L. Y., Kamensky A. A. et al.* N-terminal degradation of ACTH(4-10) and its synthetic analog semax by the rat blood enzymes // BBRC. 1991. Vol. 176. № 2. P. 741–746.

41. *Potaman V. N., Antonova L. V., Dubynin V. A. et al.* Entry of the synthetic ACTH(4-10) analogue into the rat brain following intravenous injection // Neurosci. Lett. 1991. Vol. 127. P. 133–136.

42. *Shadrina M., Kolomin T., Agapova T. et al.* Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in

rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action // J. molec. Neurosci. 2010. Vol. 41. № 1. P. 30–35.

43. *Sohrabji F., Bake S., Lewis D. K.* Age-related changes in brain support cells: Implications for stroke severity // Neurochem. Int. 2013. Vol. 63. № 4. P. 291–301.

44. *Ubhi K., Rockenstein E., Doppler E. et al.* Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of Cerebrolysin // Acta. Neuropathol. 2009. Vol. 117. № 6. P. 699–712.

45. *Wei Z.-H., He Q.-B., Wang H. et al.* Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease // J. Neural. Transmis. 2007. T. 114. № 5. C. 629–634.

46. *Xiong H., Baskys A., Wojtowicz J. M.* Brain-derived peptides inhibit synaptic transmission via presynaptic GABAB receptors in CA1 area of rat hippocampal slices // Brain. Res. 1996. Vol. 737. № 1–2. P. 188–194.

47. *Xiong H., Wojtowicz J. M., Baskys A.* Brain tissue hydrolysate acts on presynaptic adenosine receptors in the rat hippocampus // Canad. J. Physiol. Pharmacol. 1995. Vol. 73. № 8. P. 1194–1197.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 671–678

R. S. Umnov¹, N. S. Linkova¹, V. Kh. Khavinson^{1,2}

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF PEPTIDES BIOREGULATORS IN PEOPLE OF VARIOUS AGE

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

The review presents comparative characteristics of 2 peptide neuroprotective groups: polypeptide complexes (cortexin, cerebrolysin) and short peptides (semax, kortagen, pinealon). The data of clinical applying of peptides in elderly and old age people and cellular and molecular mechanisms of their neuroprotective activity is described.

Key words: *polypeptide complexes, short peptides, neuroprotectors, aging*

А. А. Чесноков¹, А. Л. Арьев², Г. Т. Арьева²

ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА, РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ В ГЕРИАТРИИ

Часть III. Контраст-индуцированная нефропатия в гериатрии (прогноз, профилактика и ассоциация с мультиморбидностью и хронической болезнью почек)

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. В третьей части представлен обзор по проблеме контраст-индуцированной нефропатии в гериатрической практике. Обсуждаются вопросы прогноза, профилактики и ассоциации с мультиморбидностью и хронической болезнью почек.

Ключевые слова: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, контраст-индуцированная нефропатия, профилактика, мультиморбидная патология, хроническая болезнь почек, пожилой и старческий возраст

Как уже отмечалось в первых частях обзора, в настоящее время контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является наиболее частым источником острой почечной недостаточности, развивающейся у больных, находящихся в стационаре. Она связана с увеличением продолжительности пребывания больного в стационаре, ростом осложнений, смертности и затрат на лечение. В ряде исследований показано, что у 12–14 % больных, у которых во время госпитализации развивается ОПН, причиной данного осложнения являются инвазивные вмешательства с введением контрастного вещества [53, 67].

Ретроспективный анализ у 16 248 больных, перенесших введение рентгеноконтрастного вещества, показал, что даже небольшое снижение почечной функции может приводить к росту летальности независимо от других факторов риска. Выявлено также, что незначительное повышение уровня сывороточного креатинина фактически представляет собой выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации [65]. Уровень госпи-

тальной летальности среди пациентов, перенесших КИН (34 %), почти в 5 раз выше по сравнению с больными, не имевшими КИН (7 %) [65]. Особенно неблагоприятным оказался прогноз у пациентов, имевших заболевания почек в анамнезе, у которых контраст вызывал дальнейшее снижение функции почек, а также у пациентов, находящихся на диализе. Госпитальная летальность в этих группах составила 14,9 и 27,5 %, соответственно, тогда как среди пациентов с исходно сохранной функцией почек уровень летальности не превышал 4,9 % [46, 47]. В регистре клиники Mayo внутрибольничная летальность у больных, перенесших чрескожные контрастные вмешательства, после которых развилась КИН, составила 22 %; у больных, не имевших этого осложнения, показатель летальности составил 1,4 % [75]. Наиболее высокая госпитальная летальность (36 %) зафиксирована у больных, которым потребовался гемодиализ после введения контрастного вещества [67].

В течение первого года после введения контрастного вещества частота летальности у больных с хронической болезнью почек, имевшейся до контрастирования, остается очень высокой. Летальность в группе пациентов, находящихся на гемодиализе, достигает 45,2 %; у пациентов со снижением почечной функции — 35,4 %; у пациентов с сохранной функцией почек — 19,4 % [46]. Согласно данным регистра клиники Mayo [28], летальность в течение первого года после чрескожных контрастных вмешательств прямо коррелирует с клиренсом креатинина: так, среди пациентов с клиренсом креатинина более 70 мл/мин летальность составляет 1,5 %, а у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин — 18,3 %.

Профилактика рентгеноконтрастной нефропатии

В связи с серьезностью осложнений, вызываемых КИН, и высоким уровнем смертности после ее возникновения вопросы профилактики этой патологии являются очень актуальными [43, 56, 64].

Гидратация. Положительный эффект адекватной гидратации в снижении частоты КИН был установлен в нескольких исследованиях [18, 19, 32]. У пациентов, направленных на коронарную ангиографию, гидратация гипотоническим раствором $NaCl$ (0,45 %) за 12 ч до контрастирования и в течение 12 ч после контрастирования более эффективна по сравнению с применением комбинации гипотонического раствора $NaCl$ (0,45 %) с маннитолом или комбинации гипотонического раствора $NaCl$ (0,45 %) с фуросемидом [78]. Частота КИН составила в трех группах, соответственно, 11, 28 и 40 %.

В рандомизированном исследовании PRINCE достижение форсированного диуреза при внутривенном введении комбинации гипотонического раствора $NaCl$ (0,45 %) с маннитолом и фуросемидом показало скромную выгоду в профилактике КИН по сравнению с контрольной группой (гипотонический раствор $NaCl$ и плацебо) [80].

Рабочей группой по изучению КИН предложен режим гидратации для увеличения объема циркулирующей крови изотоническими кристаллоидами (1,0–1,5 мл/кг в ч) от 3 до 12 ч перед процедурой контрастирования с продолжением инфузии после введения контраста на 6–24 ч, чтобы предотвратить развитие КИН у больных, имеющих факторы риска [79]. Подчеркивается, что у пациентов с ХСН такая нагрузка должна назначаться крайне осторожно: в этом случае гемодинамическая стабилизация пациента более предпочтительна, чем избыточная гидратация.

Ацетилцистеин. Данные об эффективности ацетилцистеина для профилактики КИН в литературе противоречивы. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании М. Терел и соавт. (2000) 83 пациента с исходно повышенным уровнем сывороточного креатинина получили перед введением контрастного вещества профилактику в виде гидратации или комбинацию гидратации с ацетилцистеином. В 1-й группе (только гидратация) частота КИН составила 21 %, во 2-й группе (гидратация + ацетилцистеин) — 2 %, что позволило авторам сделать вывод о профилактической эффективности сочетания гидратации и ацетилцистеина [81].

Другие исследователи также подтверждают, что сочетание гидратации и применения *N*-ацетилцистеина уменьшает риск развития КИН [23, 34, 35, 38, 63]. Также отмечается снижение риска развития КИН при сочетанном применении *N*-ацетилцистеина и теофиллина [26, 61]. Выявлено, что ацетилцистеин может уменьшать частоту КИН [25, 55, 57, 60, 68]. N. Carbonell и соавт. (2010) сообщают, что при профилактическом использовании *N*-ацетилцистеина в группе из 81 пациента (39 получали *N*-ацетилцистеин, 42 — плацебо) уровень развития КИН составил 5,1 % в группе, получавшей *N*-ацетилцистеин, и 23,8 % — у пациентов, принимавших плацебо [36].

Вместе с тем, многие исследования [20, 24, 27, 29, 31, 33, 42, 44, 48, 54, 58, 66, 84] не показали значимых преимуществ ацетилцистеина по сравнению с контрольными группами.

Антагонисты кальциевых каналов. Известно, что метаболизм кальция изменяется после введения в организм контрастных веществ, и антагонисты кальциевых каналов обладают способностью уменьшать вазоспазм. На основании этого было инициировано несколько исследований эффекта антагонистов кальциевых каналов на развитие КИН. В небольшом рандомизированном исследовании у 35 пациентов скорость клубочковой фильтрации не уменьшалась после введения антагониста кальциевых каналов нитрендипина, тогда как у больных, получавших плацебо, было отмечено ее выраженное снижение (27 % на 2-е сутки после контрастирования) [69]. В противоположность этим данным, в двух других исследованиях с антагонистами кальциевых каналов — нитрендипином и нифедипином — не обнаружено значимой разницы между исследуемыми и контрольными группами в динамике уровня сывороточного креатинина [37, 59].

Простагландин E1. Известно, что уровни простагландинов при развитии КИН снижаются. Эти данные послужили отправной точкой для оценки профилактической роли простагландина E1 в предупреждении КИН [77]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании изучали эффект трех разных доз простагландина E1 при его внутривенном введении. Все группы больных, получавших простагландин E1 (независимо от его дозы), продемонстрировали значительно меньший подъем уровня сывороточного креатинина после контрастирования в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо. Наиболее выраженный эффект отмечен в группе

больных, получивших среднюю (промежуточную) дозу простагландина (20 нг/кг в мин).

Ассоциация с мультиморбидностью и хронической болезнью почек у пациентов пожилого и старческого возраста

В соответствии с классификацией ВОЗ, возраст 60–74 года считается пожилым, 75–89 лет — старческим, а 90 лет и более — периодом долгожительства [8, 10].

Патологические процессы у гериатрических больных возникают и протекают на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, развивающихся в процессе старения [9, 11]. Эти изменения приводят к снижению адаптационных возможностей организма. Физиологические механизмы защиты становятся менее эффективными; для поддержания равновесия внутреннего гомеостаза в организме они функционируют с напряжением. Поэтому воздействие внешних факторов, на которые организм молодых людей не реагирует, может оказаться патогенным для человека старшего возраста [5].

Э. С. Пушкова (1997) отмечает, что такие наиболее распространенные болезни, как атеросклероз, ИБС, сосудистая патология головного мозга, артериальная гипертензия, паркинсонизм и др. — это, преимущественно, болезни второй половины жизни [16]. Многие заболевания свойственны только пожилым людям: остеопороз, психоорганический сосудистый синдром, дистрофические поражения органов чувств и др. Самой частой причиной смерти лиц старшей возрастной группы являются сердечно-сосудистые заболевания [1, 17, 45, 52, 73].

Лица старческого возраста — одна из наиболее сложных категорий пациентов в практике врача-терапевта. Эксперты рекомендуют учитывать следующие особенности заболеваемости пожилых: множественные патологические состояния; быстрое ухудшение состояния в случаях поздней обращаемости за медицинской помощью; высокая частота осложнений, вызванных болезнью и лечением; необходимость реабилитации [8].

В старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний у каждого пациента [12, 13, 15, 16, 21, 30, 71–73, 76, 83, 85]. По сравнению с лицами молодого возраста, пожилые имеют в 2 раза больше заболеваний, старые — в 6 раз и больше [2].

Одной из важных проблем гериатрической практики является полиморбидность — наличие

нескольких заболеваний у одного больного [4, 22]. И хотя начало заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизация приходится, преимущественно, на средний возраст, результат их суммарного накопления, то есть период яркой демонстрации, начинает проявляться именно в пожилом возрасте. Это требует интегрального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [7]. По мнению А. Л. Арьева и соавт. (2010) и Н. А. Овсянниковой и соавт. (2010), необходимо говорить и о, своего рода, кумуляции патологических процессов, усугублении течения как основного, так и сопутствующих заболеваний, приводящих к формированию так называемой хронической полиорганной недостаточности. Особенно это касается единых механизмов формирования и течения цереброкардиоренальной патологии [3, 14].

Большое количество пожилых людей страдают урологическими и нефрологическими заболеваниями [6]. Частота поражения почек у лиц старших возрастных групп весьма высока и продолжает возрастать [39]. По разным данным, на 1 000 вскрытий у лиц этих возрастных категорий в больнице общего типа она колеблется от 63,3 до 64,6 % [6].

В целом, пожилой возраст остается одним из главных факторов риска острой и хронической болезни почек. Поэтому в данной группе пациентов подход к назначению диагностических или лечебных вмешательств, потенциально опасных с точки зрения ухудшения функции почек, должен быть максимально осторожным [41]. Необходимо также иметь в виду, что с возрастом достоверно возрастает риск неблагоприятных исходов хронической болезни почек, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [70].

У пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии и другим диагностическим исследованиям с применением рентгеноконтрастного вещества, часто выявляют разную степень дисфункции почек. Ассоциации эти не случайны, так как коронарная болезнь сердца часто сочетается с атеросклеротическим поражением сосудов почек, стенозом почечных артерий [40]. Умеренная почечная недостаточность может являться независимым предиктором наличия ИБС [75]. Поэтому неудивительно, что у таких пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией чаще плохой прогноз [47, 82].

В. R. Hemmelgam и соавт. (2001) [51] проанализировали последствия коронароангиографии у

16 989 пациентов через один год после манипуляции в зависимости от функционального состояния почек. По результатам данного исследования, летальность среди пациентов, получавших гемодиализ, составила 15 %, при уровне креатинина более 2,3 мг/дл — 30 %, в то время как при уровне креатинина менее 2,3 мг/дл — только 4 %.

Выполнение контрастных исследований у пожилых пациентов связано с повышенным риском развития КИН. В исследовании M. W. Rich и соавт. (1990) [74] у пациентов старше 70 лет КИН развивалась в 11 % наблюдений. Причины более высокого риска развития КИН в пожилом возрасте специально не изучались и, вероятно, имеют многофакторную природу: возрастные изменения почечной функции со снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и концентрационной способности; более трудная пункция сосуда, требующая большего количества контраста; наличие многососудистого поражения и т. д. Представляется важным, что при многофакторном анализе сам по себе возраст старше 70 лет в ряде исследований был независимым предиктором развития КИН [49, 50, 62].

Заключение

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы убеждает в актуальности проблемы развития нефропатии у пациентов пожилого и старческого возраста после инвазивных вмешательств с применением рентгеноконтрастных средств.

Хотя частота контраст-индуцированной нефропатии в общей популяции получающих контраст пациентов, согласно данным литературы, достаточно низка, указанное осложнение развивается у значительного количества пациентов с имеющейся хронической болезнью почек, у больных с сахарным диабетом и у лиц пожилого и старческого возраста. Исследования показывают, что наличие нескольких факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии увеличивает вероятность острого повреждения почек после введения контрастного вещества. Учитывая мультиморбидность, характерную для пожилых, можно заключить, что для пациентов старшей возрастной группы развитие контраст-индуцированной нефропатии представляет серьезную проблему, важность которой постоянно возрастает в связи с увеличением частоты выполнения чрескожной ангиопластики, в том числе у гериатрических больных.

Поскольку проблема развития рентгеноконтрастной нефропатии у пожилых пациентов при

чрескожной ангиопластике не получила достаточно подробного освещения в литературе, данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Абрамович С. Г., Михалевич И. М. Биохимический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения // *Клин. мед.* 2001. Т. 79. № 5. С. 30–32.
2. Аксаментов Г. Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара // *Здравоохранение.* 2002. № 2. С. 51–54.
3. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А., Арьева Г. Т. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы едины (взгляд гериатра) // *Нефрология.* 2011. № 1. Т. 15. С. 76–84.
4. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А. Гериатрический цереброкardiоренальный синдром // *Нефрология.* 2010. Т. 14. № 4. С. 77–81.
5. Батагов С. Я. Особенности течения заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Основные положения гериатрии // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. СПб., 2008. Вып. 1. С. 36–37.
6. Борисов И. А., Давыдов В. М., Перов Ю. Л. Структура патологии старческой почки и трудности ее диагностики // *Тер. арх.* 1986. Т. 58. № 8. С. 37–45.
7. Брискин Б. С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы // *Клин. геронтол.* 2007. № 5. С. 3–7.
8. Всемирная организация здравоохранения. *Здоровье пожилых: Доклад Комитета экспертов ВОЗ* (пер. с англ.). М.: Медицина, 1992.
9. Дворецкий Л. И. Проблемы геронтологии и гериатрии в современном обществе // *Мед. помощь.* 1997. № 1. С. 18–21.
10. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 1998 г.: Жизнь в 21-м столетии — что нас ожидает (Доклад генерального директора ВОЗ). Женева: ВОЗ, 1998.
11. Лазебник Л. Б. Семиотика, диагностика и деонтология в гериатрии // *Клин. мед.* 1995. Т. 73. № 2. С. 49–52.
12. Литомерецки Ш. Медицинские и социальные проблемы самых старых слоев населения лиц старше 80 лет // В сб.: Вопросы геронтологии. 1989. Вып. 11. С. 67–68.
13. Модестов Е. А., Новиков О. М., Шевченко В. В. и др. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста // *Сибир. мед. обозрение.* 2001. № 2. С. 23–25.
14. Овсянникова Н. А., Арьев А. Л., Жулев Н. М. Цереброкardiоренальный синдром эквивалент хронической полиорганной недостаточности // *Вестн. Рос. ВМА.* 2010. № 2. С. 32–35.
15. Померанцев В. П. Общие принципы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов в пожилом и старческом возрасте // *Клин. мед.* 1990. Т. 68. № 8. С. 93–98.
16. Пушкова Э. С. Третий возраст // *Мир медицины.* 1997. № 8. С. 32–33.
17. Шабалин А. В., Воевода М. И. Гериатрические аспекты кардиологии. Новосибирск: Наука, 2003.
18. Adolpha E., Holdt-Lehmann B., Chatterjee T. et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy // *Coron. Artery Dis.* 2008. Vol. 19. № 6. P. 413–419.
19. Alexopoulos E., Spargias K., Kyzopoulos S. et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media // *Amer. J. Med. Sci.* 2010. Vol. 339. № 1. P. 25–30.
20. Amini M., Salarifar M., Amirbaigloo A. et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after car-

- diac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial // *Trials*. 2009. Vol. 10. P. 45.
21. *Anschutz F.* Altersphysiologische Veränderungen der Organe // *Z. ges. Inn. Med.* 1991. Bd. 46. № 12. S. 451–454.
 22. *Ar'eva G. T., Sovetkina N. V., Ovsyannikova N. A., Ar'ev A. L.* Comorbid and Multimorbid Conditions in Geriatrics: A Review // *Adv. Geront.* 2012. Vol. 2. № 3. P. 239–246.
 23. *Awal A., Ahsan S. A., Siddique M. A. et al.* Effect of hydration with or without n-acetylcysteine on contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and percutaneous coronary intervention // *Mymensingh Med. J.* 2011. Vol. 20. № 2. P. 264–269.
 24. *Azmus A. D., Gottschall C., Manica A. et al.* Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy // *J. Invasive Cardiol.* 2005. Vol. 17. № 2. P. 80–84.
 25. *Bagshaw S. M., Ghali W. A.* Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2004. Vol. 2. P. 38.
 26. *Baskurt M., Okcun B., Abaci O. et al.* N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy // *Europ. J. clin. Invest.* 2009. Vol. 39. № 9. P. 793–799.
 27. *Berwanger O., Cavalcanti A. B., Sousa A. G. et al.* Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT) // *Circulation.* 2011. Vol. 124. № 11. P. 1250–1259.
 28. *Best P. J., Lennon R., Ting H. H. et al.* The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 7. P. 1113–1119.
 29. *Boccalandro F., Amhad M., Smalling R. W. et al.* Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2003. Vol. 58. № 3. P. 336–341.
 30. *Bohmer F.* Aufgaben der Prevention in der Gerontologie // *Wien. med. Wschr.* 2001. Bd. 151. № 18–20. S. 468–471.
 31. *Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. № 2. P. 298–303.
 32. *Budhiraja P., Chen Z., Popovtzer M.* Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy // *Ren. Fail.* 2009. Vol. 31. № 2. P. 118–123.
 33. *Buyukhatipoglu H., Sezen Y., Yildiz A. et al.* N-acetylcysteine fails to prevent renal dysfunction and oxidative stress after noniodine contrast media administration during percutaneous coronary interventions // *Pol. Arch. Med. wewn.* 2010. Vol. 120. № 10. P. 383–389.
 34. *Calabro P., Bianchi R., Crisci M. et al.* Use and efficacy of saline hydration and N-acetyl cysteine to prevent contrast-induced nephropathy in low-risk populations undergoing coronary artery angiography // *Int. Emerg. Med.* 2011. Vol. 6. № 6. P. 503–507.
 35. *Calabro P., Bianchi R., Caprile M. et al.* Use of NaCl saline hydration and N-acetylcysteine to prevent contrast induced nephropathy in different populations of patients at high and low risk undergoing coronary artery angiography // *Minerva Cardioangiol.* 2010. Vol. 58. № 1. P. 35–40.
 36. *Carbonell N., Sanjuán R., Blasco M. et al.* N-acetylcysteine: short-term clinical benefits after coronary angiography in high-risk renal patients // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63. № 1. P. 12–19.
 37. *Carraro M., Mancini W., Artero M. et al.* Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. № 3. P. 444–448.
 38. *Chen S. L., Zhang J., Yei F. et al.* clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 126. № 3. P. 407–413.
 39. *Chronopoulos A., Rosner M. H., Cruz D. N., Ronco C.* Acute kidney injury in the elderly: A rev. // *Contrib. Nephrol.* 2010. Vol. 165. P. 315–321.
 40. *Conlon P. J., Little M. A., Pieper K., Mark D. B.* Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. № 4. P. 1490–1497.
 41. *Del Giudice A., Aucella F.* Acute renal failure in the elderly: epidemiology and clinical features // *J. Nephrol.* 2012. Vol. 25 (Suppl. 19). P. S48–S57.
 42. *Droppa M., Desch S., Blase P. et al.* Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty // *Clin. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 100. № 11. P. 1037–1043.
 43. *El-Hajjar M., Bashir I., Khan M. et al.* Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures // *Amer. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. № 3. P. 353–356.
 44. *Ferrario F., Barone M. T., Landoni G. et al.* Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy: a randomized controlled study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 10. P. 3103–3107.
 45. *Frisk F., Hakeberg M., Ahlqvist M., Bengtsson C.* Endodontic variables and coronary heart disease // *Acta odontol. scand.* 2003. Vol. 61. № 5. P. 257–262.
 46. *Gruberg L., Mehran R., Dangas G. et al.* Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001. Vol. 52. № 4. P. 409–416.
 47. *Gruberg L., Waksman R., Ajani A. E. et al.* The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with chronic renal failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1049–1053.
 48. *Gurm H. S., Smith D. E., Berwanger O. et al.* Contemporary use and effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 98–104.
 49. *Gussenhoven M. J., Ravensbergen J., van Bockel J. H. et al.* Renal dysfunction after angiography: a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1991. Vol. 32. № 1. P. 81–86.
 50. *Heller C. A., Knapp J., Halliday J. et al.* Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity // *Med. J. Aust.* 1991. Vol. 155. № 5. P. 329–332.
 51. *Hemmelgarn B. R., Ghali W. A., Quan H. et al.* Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency // *Amer. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. № 1. P. 64–72.
 52. *Holzgreve H.* Therapeutic needs of the elderly patient // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. Vol. 31 (Suppl. 2). P. S22–S26.
 53. *Hou S. H., Bushinsky D. A., Wish J. B. et al.* Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study // *Amer. J. Med.* 1983. Vol. 74. № 2. P. 243–248.
 54. *Jaffery Z., Verma A., White C. J. et al.* A randomized trial of intravenous n-acetylcysteine to prevent contrast induced nephropathy in acute coronary syndromes // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 79. № 6. P. 921–926.
 55. *Jo S. H., Koo B. K., Park J. S. et al.* N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study: a prospective randomized controlled trial // *Amer. Heart J.* 2009. Vol. 157. № 3. P. 576–583.
 56. *Kakkar R., Sobieszczek P., Binkert C. A. et al.* Prevention of intravenous contrast-induced nephropathy in hospital inpatients // *Crit. Pathw. Cardiol.* 2008. Vol. 7. № 1. P. 1–4.
 57. *Kamiyama N., Ogawa R., Hamada H. et al.* Preventive effect of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy following coronary angiography and angioplasty // *Yakugaku Zasshi.* 2008. Vol. 128. № 9. P. 1333–1339.
 58. *Kay J., Chow W. H., Chan T. M. et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective

coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial // J. A.M. A. 2003. Vol. 289. № 5. P. 553–558.

59. *Khoury Z., Schlicht J. R., Como J. et al.* The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media // Pharmacotherapy. 1995. Vol. 15. № 1. P. 59–65.

60. *Kim B. J., Sung K. C., Kim B. S. et al.* Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial // Int. J. Cardiol. 2010. Vol. 138. № 3. P. 239–245.

61. *Kinbara T., Hayano T., Ohtani N. et al.* Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing contrast-induced nephropathy // J. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 2. P. 174–179.

62. *Kini A. S., Mitre C. A., Kim M. et al.* A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2002. Vol. 55. № 2. P. 169–173.

63. *Koc F., Ozdemir K., Kaya M. G. et al.* Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS a multicenter prospective controlled trial // Int. J. Cardiol. 2012. Vol. 155. № 3. P. 418–423.

64. *La Manna G., Pancaldi L. G., Capecchi A. et al.* Risk for contrast nephropathy in patients undergoing coronarography // Artif. Organs. 2010. Vol. 34. № 6. P. E193–E199.

65. *Levy E. M., Viscoli C. M., Horwitz R. I.* The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // J. A.M. A. 1996. Vol. 275. № 19. P. 1489–1494.

66. *Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al.* N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 26. P. 2773–2782.

67. *McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L. et al.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // Amer. J. Med. 1997. Vol. 103. № 5. P. 368–375.

68. *Nallamothu B. K., Shojania K. G., Saint S. et al.* Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis // Amer. J. Med. 2004. Vol. 117. № 12. P. 938–947.

69. *Neumayer H. H., Junge W., Kufner A. et al.* Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial // Nephrol. Dial. Transplant. 1989. Vol. 4. № 12. P. 1030–1036.

70. *O'Hare A. M., Choi A. I., Bertenthal D. et al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease // J. Amer. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 10. P. 2758–2765.

71. *Piatt D.* Multimorbidität und Pharmakotherapie im Alter // Internist. 1991. Bd. 32. № 8. S. 460–466.

72. *Piatt D.* Altern: vom Molekül zum Organismus // Z. Rheum. 1992. Bd. 51. № 6. S. 280–284.

73. *Ribera-Casado J. M.* Ageing and the cardiovascular system // Z. Geront. Geriat. 1999. Vol. 32. № 6. P. 412–419.

74. *Rich M. W., Crecelius C. A.* Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study // Arch. intern. Med. 1990. Vol. 150. № 6. P. 1237–1242.

75. *Rihal C. S., Textor S. C., Grill D. E.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // Circulation. 2002. Vol. 105. № 19. P. 2259–2264.

76. *Schramm A.* Medizinische Probleme bei der Betreuung von Langlebigen // Ther. Umsch. 1991. Bd. 48. № 5. S. 278–284.

77. *Sketch M. H., Whelton A., Schollmayer E. et al.* Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Amer. J. Ther. 2001. Vol. 8. № 3. P. 155–162.

78. *Solomon R., Werner C., Mann D. et al.* Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. № 21. P. 1416–1420.

79. *Stacul F., Adam A., Becker C. R. et al.* Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 98. № 6A. P. 59K–77K.

80. *Stevens M. A., McCullough P. A., Tobin K. J. et al.* A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P. R.I. N.C. E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation // J. Amer. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 33. № 2. P. 403–411.

81. *Tepel M., Van der Giet M., Schwarzfeld C. et al.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 3. P. 180–184.

82. *Ueda J., Nygren A., Hansell P., Ulfendahl H. R.* Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney // Acta Radiol. 1993. Vol. 34. № 1. P. 83–87.

83. *Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J. A.* Problems in determining occurrence rates of multimorbidity // J. clin. Epidem. 2001. Vol. 54. № 7. P. 675–679.

84. *Webb J. G., Pate G. E., Humphries K. H. et al.* A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect // Amer. Heart J. 2004. Vol. 148. № 3. P. 422–429.

85. *Wilms K.* Allgemeinmedizinische Probleme des alternden Menschen // Z. Geront. 1991. Bd. 24. № 4. S. 198–202.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 679–684

A. A. Chesnokov¹, A. L. Ariev², G. T. Arieva²

PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY, X-RAY CONTRAST RESEARCHES AND CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN GERIATRICS

Part III. Contrast-induced nephropathy in geriatrics (forecast, prevention and association with the multimorbid pathology and chronic kidney disease)

¹ St. Petersburg Geriatric Medical and Social Center, 148 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103;

² I. 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 a problem of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients of the senior age groups with sharp cardiovascular pathology is submitted in three parts. In the third part the review on a problem of contrast-induced nephropathy in geriatric practice is submitted. Questions of the forecast, prevention and association with multimorbidity and chronic kidney disease are discussed.

Key words: percutaneous transluminal coronary angioplasty, contrast-induced nephropathy, prevention, multimorbid pathology, chronic kidney disease, advanced and senile age

Г. Г. Хубулава¹, К. Л. Козлов^{2,3}, С. С. Михайлов^{1,2}, А. Н. Шишкевич^{1,2}, И. Б. Олексюк^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ГИБРИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Военно-медицинская академия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: as015@rambler.ru;

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

e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ ЗАО «КардиоКлиника», 196105, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 25;

e-mail: katya_sedova@mail.ru

Гибридная реваскуляризация миокарда сочетает преимущества маммарокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий и представляет собой перспективное направление в лечении ишемической болезни сердца. Данная методика наиболее актуальна у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов высокого хирургического риска, поскольку обладает малой травматичностью, что позволяет сократить и облегчить послеоперационный период. Однако на сегодня нет единого стандарта выполнения этих операций, в частности не до конца ясно, какой схемы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии стоит придерживаться для большей эффективности процедуры и безопасности пациента.

Ключевые слова: гибридные вмешательства, стентирование, аортомаммарокоронарное шунтирование, шунтирование из мини-доступа (MIDCAB), антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, пациенты пожилого и старческого возраста

Традиционно чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) рассматривались как взаимоисключающие варианты лечения ишемической болезни сердца с многососудистым поражением. Каждая стратегия имеет свои преимущества и недостатки. Так, например, ЧКВ могут быть выполнены с минимальным интраоперационным риском, ранней активизацией пациента, что важно у пациентов пожилого и старческого возраста, и в нынешнюю эпоху стентов с лекарственным покрытием со снижением частоты повторных реваскуляризаций [22]. Тем не менее, при многососудистом поражении АКШ имеет долгосрочные преимущества перед стентированием, в основном, связанные с использованием внутренней грудной артерии в качестве шунта к передней межжелудочковой артерии [4, 15], с другой стороны, венозные трансплантаты показали очень короткий срок службы.

Не так давно было введено понятие гибридной реваскуляризации миокарда (ГРМ), которое представляет собой комбинацию малоинвазивного коронарного шунтирования (MIDCAB) и ЧКВ. Эта стратегия использует преимущества как хирургической, так и интервенционной техники и заключается в максимальном стентировании коронарных артерий и наложении маммарокоронарного анастомоза (МКА) с передней межжелудочковой артерией. Данная тактика основана на том утверждении, что МКА с передней межжелудочковой артерией является «золотым стандартом» коронарной реваскуляризации [15]. С другой стороны, стентирование огибающей и правой коронарной артерий показало достойные результаты и вправе 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 [1, 2, 5, 11, 14, 21].

Несмотря на то, что впервые гибридная реваскуляризация была предложена почти 20 лет назад [6], до сих пор нет оптимальной, общепризнанной схемы при данном методе лечения.

ГРМ может быть выполнена в рамках одной операции, например в условиях гибридной операции [14, 20], либо разнесена во времени [5]; кроме того, очень важно учитывать очередность выполняемых процедур. У каждого варианта есть свои преимущества и недостатки, однако общим слабым местом в ГРМ является алгоритм назначения и проведения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии [18]. Так, при выполнении интервенционного вмешательства стандартом является

одновременное назначение двух антиагрегантов (аспирин и клопидогрел) в пред- и послеоперационном периодах для профилактики тромбоза стентов, а также назначение антикоагулянта (гепарина) на время вмешательства, в то время как при подготовке пациента к любому хирургическому вмешательству, в том числе и кардиохирургическому, принято отменять в предоперационном периоде прием антиагрегантов в связи с высоким риском геморрагических осложнений после операции. Это послужило причиной для пересмотра стандартов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при хирургических и интервенционных вмешательствах, проведению дополнительного ряда исследований для выработки алгоритмов медикаментозной поддержки при гибридных вмешательствах. Это особенно важно для пациентов старшей возрастной группы, где любое даже малое осложнение в интра- и послеоперационном периодах может значительно удлинить срок госпитализации и привести даже к летальному исходу.

В зависимости от очередности выполнения этапов стентирования и MIDCAB, возможны следующие варианты ГРМ (рисунк).

Выбор одного из четырех вариантов ГРМ зависит от морфологии поражения коронарного русла и требует особого подхода в назначении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Конечно, одноэтапный подход имеет ряд преимуществ для пациентов пожилого и старческого возраста. Во-первых, это проще для пациента, в том числе и потому, что сокращается время госпитализации, во-вторых, в случае МКА первым этапом есть возможность в операционной проверить качество наложения сосудистого анастомоза и при необходимости произвести его коррекцию [24]. Кроме того, при возникновении осложнений или невозможности стентирования всегда можно перейти на АКШ до назначения клопидогрела [20].

Однако попытки одноэтапной ГРМ всегда были ограничены повышенным риском кровоте-

чения на этапе хирургического вмешательства, который связан с объединением антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [18]. Гепарин с последующей инактивацией протаминам остается стандартом антикоагулянтной терапии в кардиохирургии, в то время как ЧКВ обычно включает назначение гепарина без последующей нейтрализации протаминам в сочетании с антиагрегантной терапией (аспирин, клопидогрел, ингибиторы P_{2b}/P_{3a} гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов). Известно, что введение клопидогрела и ингибиторов P_{2b}/P_{3a} гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов перед АКШ увеличивает риск послеоперационных кровотечений, необходимость в переливании крови, повышает частоту повторных ревизий в условиях операционной, а также может повысить смертность в послеоперационном периоде [13]. В то же время, без антиагрегантов ЧКВ сопровождается повышенным риском развития острого тромбоза стента [18]. Однако ряд современных исследований доказывает, что не существует никаких статистически значимых различий в продолжительности торакальных операций, длительности пребывания в стационаре, объеме кровопотери среди пациентов, получавших антиагрегантную терапию (аспирин, плавикс) до, во время и после операции, и пациентов, не получавших антиагрегантов [7, 8]. Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом назначение клопидогрела перед АКШ является независимым предиктором сокращения комбинированных исходов в 30-дневный срок после операции [10].

Также согласно ряду исследований, известно, что клопидогрел оказывает минимальное влияние на гемостаз при введении его сразу после хирургической процедуры [12]. Поэтому некоторые хирурги выполняют маммарокоронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий под прикрытием гепаринов и аспирина с последующим назначением клопидогрела сразу после операции через назогастральный зонд [20]. Некоторые авторы предлагают вместо сочетания аспирина и гепарина

Тип ГРМ	Одномоментная ГРМ (гибридная операция)		Этапная ГРМ	
Условия выполнения	Гибридная операционная либо разные операционные (в течение 24 ч)			
Очередность	1. MIDCAB ↓ 2. Стентирование	1. Стентирование ↓ 2. MIDCAB	1. MIDCAB ↓ 2. Стентирование	1. Стентирование ↓ 2. MIDCAB
Номер варианта	Ia	Ib	IIa	IIb

во время операции ГРМ применять бивалирудин [19]. Бивалирудин позволяет использовать преимущества одномоментной ГРМ без риска кровотечения, связанные с объединением ангиагрегантной и антикоагулянтной терапии, а также может обеспечить защиту от периперационной ишемии [23], что наиболее актуально для пациентов пожилого и старческого возраста.

В литературе описан вариант ГРМ, когда MIDCAB выполняется первым этапом под эпидуральной анестезией, что в дальнейшем облегчает транспортировку больного в рентгенооперационную и анестезиологическую поддержку во время самой процедуры ЧКВ, при этом вводится поддерживающая доза гепарина, назначается 325 мг аспирина перед стентированием и 300 мг клопидогрела после прибытия в палату интенсивной терапии [9].

Отсутствие гибридной операционной в клинике, сложности транспортировки больного между операционными являются одними из основных причин применения двухэтапной ГРМ, которая, в свою очередь, является наиболее простой для пациентов старшей возрастной группы с точки зрения применения ангиагрегантов, в частности когда МКА выполняется первым этапом. Однако из всего количества опубликованных работ только некоторые авторы предлагают выполнение стентирования через несколько дней после МКА со стандартным протоколом ангиагрегантной терапии [17]. Это связано, вероятно, с высоким риском сердечной катастрофы в межоперационный период.

Заключение

Из проведенного нами анализа следует, что наибольшее количество авторов из всех возможных вариантов используют одноэтапную гибридную реваскуляризацию миокарда. Назначение аспирина перед операцией маммарокоронарного шунтирования у пациентов пожилого и старческого возраста не является предиктором высокого риска как интра-, так и послеоперационных кровотечений. Сразу после выполнения одноэтапной гибридной реваскуляризации миокарда по прибытии пациента в отделение реанимации целесообразно введение 300 мг клопидогрела.

Мы не нашли в литературе описания случаев плановой двухэтапной гибридной реваскуляризации миокарда, когда первым этапом выполняли бы стентирование коронарных артерий, что, вероятно, связано с высоким риском геморрагических ослож-

нений при выполнении хирургического этапа на фоне приема двойной антиагрегантной терапии.

Также интересен вариант выполнения маммарокоронарного шунтирования под эпидуральной анестезией, что актуально для одноэтапной гибридной реваскуляризации миокарда, выполняемой в разных операционных у больных старшей возрастной группы, поскольку это облегчает транспортировку пациента в рентгенооперационную и анестезиологическое пособие во время самой процедуры стентирования.

Самым простым вариантом с точки зрения ангиагрегантной терапии, на наш взгляд, является выполнение маммарокоронарного анастомоза с последующим стентированием оставшихся пораженных артерий через несколько дней.

При выборе варианта гибридной реваскуляризации миокарда необходимо руководствоваться возможностями клиники, профессиональной подготовкой хирургов, а также особенностями поражения коронарного русла, наличием сопутствующей патологии и возрастом пациента. Например, в случае критического стеноза либо нестабильной бляшки в передней межжелудочковой вене однозначно первым этапом необходимо выполнение маммарокоронарного анастомоза, при подобных поражениях в других сосудистых бассейнах тактика меняется.

Выбор схемы ангиагрегантной и антикоагулянтной терапии напрямую зависит от выбранной тактики гибридной реваскуляризации и должен учитывать особенности поражения коронарного русла, соматический статус пациента и риск возможных кровотечений. Кроме того, очень важной составляющей успеха при гибридной реваскуляризации является тесное сотрудничество и общение между кардиохирургами, интервенционными кардиологами и анестезиологами [16].

Литература

1. Ганюков В. И., Азаров А. А., Иванов С. В., Лобанов М. А. Успешная реваскуляризация миокарда у пациента с острой окклюзией ствола левой коронарной артерии при использовании гибридного подхода // Вестн. экстренной мед. 2009. № 3. С. 65–67.
2. Зеньков А. А., Островский Ю. П., Кутько А. П. Возможность гибридной реваскуляризации миокарда с полным артериальным шунтированием коронарных артерий левого желудочка при многососудистом поражении // Новости хир. 2012. Т. 20. № 6. С. 35–40.
3. Козлов К. Л., Титков Ю. С., Шнейдер Ю. А. и др. Реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста. СПб.: Коста, 2004.
4. Козлов К. Л., Хубулава Г. Г., Белевитин А. Б., Лукьянов Н. Г. Хирургическое лечение ишемической болезни

сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Издательство РАМН, 2007.

5. Подкаменный В. А., Медведев А. В., Ерошевич А. В. и др. Непосредственные результаты применения «гибридной методики» для полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий у больных ИБС // Сибир. мед. журн. 2011. № 3. С. 39–41.

6. Angelini G. D., Wilde P., Salerno T. A. et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 757–758.

7. Bertolaccini L., Terzi A., Rizzardi G. et al. Risk is not our business: safety of thoracic surgery in patients using antiplatelet therapy // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2012. Vol. 14. P. 162–166.

8. Bittner B., Lehmann S., Rastan A. et al. Impact of clopidogrel on bleeding complications and survival in off-pump coronary artery bypass grafting // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2012. Vol. 14. P. 273–277.

9. Del Giglio M., Dell'Amore A., Zuffi A., Sokoli A. One-stage hybrid procedure: association between awake minimally invasive surgical revascularization and percutaneous coronary intervention // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2009. Vol. 9. P. 551–553.

10. Ebrahimi R., Dyke C., Mehran R. et al. Outcomes following pre-operative Clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUIITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial // J. Amer. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P. 1965–1972.

11. Green K. D., Lynch D. R., Chen T. P., Zhao D. Combining PCI and CABG: the Role of Hybrid Revascularization // Curr. Cardiol. Rep. 2013. Vol. 15. P. 351–355.

12. Halkos M. E., Cooper W. A., Petersen R. et al. Early administration of clopidogrel is safe after off-pump coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 815–819.

13. Herman C. R., Buth K. J., Kent B. A., Hirsch G. M. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. P. 397–402.

14. 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.

15. 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.

16. Kiaii B., McClure R. S., Stewart P. et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularization with long-term angiographic follow-up // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008. Vol. 136. P. 702–708.

17. Lehr E. J., van Wagenberg F. S., Haque R., Bonatti J. Robotic total endoscopic coronary artery bypass hybrid revascularization procedure in a patient with a preoperative tracheostoma // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12. P. 878–880.

18. Lloyd C. T., Calafiore A. M., Wilde P. et al. Integrated left anterior small thoracotomy and angioplasty for coronary artery revascularization // Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 68. P. 908–912.

19. McClure R. S., Higgins J., Swinamer S. A. et al. Bivalirudin as an anticoagulant for simultaneous integrated coronary artery revascularization — a novel approach to an inherent concern // Canad. J. Cardiol. 2009. Vol. 25. P. 425–427.

20. Reicher B., Poston R. S., Mehra M. R. et al. Simultaneous «hybrid» percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety, and clinical outcomes // Amer. Heart. J. 2008. Vol. 155. P. 661–667.

21. Repossini A., Tespili M., Saino A. et al. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2013. [Epub ahead of print <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444407>].

22. Salam A. M., Al Suwaidi J., Holmes D. R. Drug-eluting coronary stents // Curr. Probl. Cardiol. 2006. Vol. 31. P. 118–119.

23. Shammas N. W. Bivalirudin: Pharmacology and clinical applications // Cardiovasc. Drug. Rev. 2005. Vol. 23. P. 345–360.

24. 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.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 685–688

G. G. Khubulava¹, K. L. Kozlov^{2,3}, S. S. Mikhailov^{1,2}, A. N. Shishkevich^{1,2}, I. B. Olexuk^{1,2}

FEATURES OF ANTIAGREGANT AND ANTICOAGULANT THERAPY AT A HYBRID REVASCULARIZATION OF A MYOCARDIUM IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Military Medical Academy, 20 ul. Botkinskaya, St. Petersburg 194175; e-mail: aendru@mail.ru;

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

e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ CJSC «KardioKlinika», 25 ul. Kuznetsovskaya, St. Petersburg 196105;

e-mail: katya_sedova@mail.ru

The hybrid revascularization of a myocardium combines advantages of mammaro-coronary shunting and stenting of coronary arteries and represents the perspective direction in coronary heart disease treatment. This technique is of most value in patients of advanced and senile age, and also in patients of high surgical risk as it shows small injury, which enables to reduce and facilitate the postoperative period. However today, there is no single standard for the execution of these operations, in particular it is not clear, which scheme of antiagregant and anticoagulant therapy is worth adhering for greater efficiency of the procedures and patient safety.

Key words: hybrid intervention, stenting, bypass surgery, MIDCAB, antiagregant and anticoagulant therapy, elderly and senile patients

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

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Уральская государственная медицинская академия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

В клинических условиях и в эксперименте на животных проводили исследование эффективности и безопасности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хронического простатита в стадии активного воспаления у представителей пожилого и старческого возраста. Использовали защищенный патентами Российской Федерации способ лечения, включавший трансректальный фонофорез российского препарата «Тизоль» («Tisolium», гель, фирма «Олимп», Екатеринбург) в комбинации с диклофенаком натрия. Разработанный способ лечения показал высокую результативность и безопасность, что подтверждено экспериментальными, клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями.

Ключевые слова: *пожилой возраст, гиперплазия, предстательная железа, Тизоль*

Лечение пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), является актуальной и в то же время трудной проблемой, хотя частота заболеваемости в возрасте старше 60 лет достигает 90% [1, 2, 4, 8, 16, 17]. Ограничения как хирургического, так и консервативного лечения связаны с присутствием, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии [7]. В связи с этим, лечебные меры при ДГПЖ, практически всегда сочетающейся с хроническим простатитом (ХП), нередко ограничиваются стандартной медикаментозной терапией в сочетании с традиционным массажем предстательной железы (ПЖ) [2, 4, 8, 15, 17]. Данная ситуация в сочетании с незначительной результативностью указанных вариантов консервативного лечения привела к поиску новых, в том числе физиотерапевтических, методов воздействия на патологически измененную ПЖ, и эти методы показали свою эффективность и безопасность [1, 3, 5, 8, 12, 13]. В течение ряда лет нами также разрабатывались и апробировались в клинических условиях и в эксперименте способы лечения ДГПЖ, сочетающейся с ХП [10, 11].

Указанные способы основаны на трансректальном воздействии на ПЖ вводимой с помощью фонофореза комбинации двух лекарственных препаратов — Тизоля и диклофенака натрия. Изучение возможностей использования данных способов лечения, защищенных патентами Российской Федерации, у пациентов пожилого и старческого возраста определило цель исследования: на основе сравнительного анализа эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ДГПЖ в сочетании с ХП, с помощью трансректального фонофореза Тизоля и диклофенака натрия показать преимущества указанного метода лечения и рекомендовать его широкое применение в гериатрической практике.

Материалы и методы

Исследование включало экспериментальную и клиническую составляющие. Экспериментальную часть исследования проводили на 15 крысах-самцах старого возраста линии *Wistar* для определения возможных неблагоприятных влияний ряда составляющих предлагаемого способа лечения на организм животных. Все животные с достоверной информацией об их возрасте поступали из питомника «Рапполово» Ленинградской обл. Крысы были распределены на три сравниваемые группы по 5 особей в каждой. Животным 1-й группы (контрольная) в прямую кишку вводили физиологический раствор, 2-й группы (опыт 1) — 60% водный раствор Тизоля («Tisolium», гель, регистрационный номер Р № 001667/01-2002, ООО «Олимп», Екатеринбург), 3-й группы (опыт 2) — смесь 60% водного раствора Тизоля и 1% раствора диклофенака натрия. Дозу вводимых препаратов рассчитывали на 1 г массы животного, но, в сравнении с клиническим использованием у человека, эта доза была увеличена в пять раз. Тизоль в виде 60% водного раствора вводили в дозе 750 мг/кг массы

тела, 1% диклофенак натрия — 75 мг/кг массы тела. Указанные композиции вводили животным один раз в день в одно и то же время. Эксперимент проводили в течение 10 дней. В процессе эксперимента наблюдали за поведением животных для регистрации возможной острой и хронической токсичности препаратов. Оценивали функциональное состояние ЦНС и адаптации в процессе изучения ориентировочно-исследовательских реакций (горизонтальная и вертикальная активность, обследование «нор» — отверстий, умывание — чистка — груминг) в «открытом поле» [6, 9]. Проявление возможной хронической токсичности оценивали также по результатам повторных исследований форменных элементов периферической крови и основных биохимических показателей. Через 10 дней животных декапитировали под эфирным рауш-наркозом с последующим морфологическим исследованием стенок дистального отдела толстой кишки. Для светооптического изучения гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и по Нисселю. Световую микроскопию осуществляли с помощью микроскопа «Биолам Р-11» с бинокулярной насадкой АУ-12 (ЛОМО) и иммерсией с кедровым маслом при ув. 200. Изучение ультраструктуры объектов проводили на электронном микроскопе «200-СХ» фирмы «Jeol» (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Фрагменты ткани фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, импрегнировали в растворе четырехоксида осмия и дегидратировали в спиртах восходящей концентрации. Далее материал заливали в эпоксидную смолу «аралдит» и после предварительной полимеризации резали на ультрамикротоме фирмы «ЛКВ». Приготовленные таким образом срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Клиническая часть исследования включала динамическое наблюдение 80 пациентов 61–81 года ($m=68,06\pm 1,57$ года) с диагнозом ДГПЖ, ХП в стадии активного воспаления, составивших основную группу. Все пациенты получали лечение по предлагаемой авторской методике [10, 11]. Суть методики заключалась в том, что в предварительно очищенную прямую кишку в коленно-локтевом положении пациента стерильным катетером вводили 60% водный раствор Тизоля плюс 100 мг диклофенака натрия общим объемом 14,0–16,7 мл. Затем в течение 2 мин выполняли щадящий массаж ПЖ, после чего в прямую кишку вводили ультразвуковой излучатель ИУТ-0,88-1,05Ф (аппарат УЗТ-103У; частота колебаний 880 кГц) с площа-

дью излучающей поверхности 1 см^2 при плотном контакте со слизистой оболочкой прямой кишки в проекции ПЖ. Физиотерапевтическое воздействие осуществляли в импульсном режиме (10 мс) интенсивностью 0,2–0,4 Вт/см² по лабильной методике, длительностью 3 мин. После этого пациенту предлагали полежать на животе в течение 1 ч. Процедуры выполняли ежедневно, курс лечения состоял из 10 процедур.

Выбор Тизоля обусловлен тем, что препарат обладает отличной внутритканевой проводимостью, противовоспалительным, противоотечным, антимикробным действием, а также способностью быть проводником для других лекарственных веществ. Введение лекарственных веществ в организм с помощью фонофореза через слизистую оболочку прямой кишки обусловлено известными свойствами ультразвукового воздействия: ультразвук активирует обменные процессы, усиливает локальное кровообращение в ПЖ, обладает противовоспалительным свойством, способствует проникновению лекарств в ПЖ, не оказывает негативного побочного действия, в том числе у представителей пожилого и старческого возраста [10, 11, 13].

Для проведения клинической части исследования была также привлечена группа сравнения ($n=80$), которая, как и основная группа наблюдений, состояла из пациентов 61–81 года ($m=69,7\pm 1,6$ года), страдавших ДГПЖ в сочетании с ХП в стадии активного воспаления, но получавших, в отличие от представителей основной группы, массаж ПЖ в сочетании с плацебо-воздействием физиологического раствора на слизистую оболочку прямой кишки при введенном в нее ультразвуковым излучателе, но при неработающем (выключенном) физиотерапевтическом оборудовании. Подобного рода плацебо-контроль, по нашему мнению, был необходим для создания аналогичных психологических и физиологических условий для представителей двух сравниваемых групп в период проведения трансректальной процедуры.

Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по длительности заболевания — от 1 года до 8 лет ($m=3,99\pm 0,09$ года в основной группе и $m=3,99\pm 0,1$ года — в группе сравнения), по суммарному показателю шкалы I-PSS — международной системы суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ [14], который составил у представителей основной группы $15,63\pm 0,36$ балла, группы сравнения — $14,48\pm 0,33$ балла, по индексу оценки качества жизни (QOL) урологических больных [14], который свидетельствует об

отношении пациента к предполагаемой возможности жить с имеющимися проблемами мочеиспускания до конца его жизни ($4,4 \pm 0,1$ балла в основной группе, $4,1 \pm 0,09$ балла — в группе сравнения), а также по целому ряду других клинических, инструментальных и лабораторных показателей.

В динамике, до начала и по окончании курса лечения представителям обеих сравниваемых групп проводили обследование: УЗИ почек и мочевого пузыря, трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) ПЖ, урофлоуметрию, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), микроскопическое и микробиологическое исследование секрета ПЖ, определение степени выраженности симптомов нижних мочевых путей при оценке качества жизни.

Результаты и обсуждение

В процессе экспериментальной части исследования, при наблюдении ориентировочно-исследовательских реакций (горизонтальная и вертикальная активность, обследование «нор» — отверстий, умывание — чистка — груминг) лабораторных животных в «открытом поле», негативной динамики функционального состояния ЦНС не определяли ни в одном случае. Отсутствовали аллергические и иные неблагоприятные побочные, токсические реакции. При исследовании периферической крови в динамике не выявлено патологических изменений форменных элементов и биохимических показателей — таких как уровень ферментов печени, билирубина, липопротеидов, глюкозы, общего белка, мочевины, креатинина.



Рис. 1. Препарат стенки дистального отдела толстой кишки животного контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Структурных изменений нет

Это свидетельствовало как об отсутствии острой и хронической токсичности используемых лекарственных препаратов — даже в дозах, значительно превышающих клинические, так и об отсутствии негативных влияний на поведение животных самого способа трансректального воздействия. При морфологическом, в том числе ультраструктурном, исследовании дистального отдела толстой кишки у животных 1-й группы патологических изменений не обнаружено. Во 2-й и 3-й группах, по сравнению с результатами морфологического исследования животных 1-й группы, во всех случаях ($p < 0,05$) отмечено полнокровие сосудов капиллярного русла в подслизистой оболочке стенки кишки, свидетельствующее об усилении микроциркуляции (рис. 1 и 2). Подобные позитивные изменения представлялись особенно заметными у животных 3-й группы, получавших комбинацию Тизоля и диклофенака натрия. Полученные результаты эксперимента на животных подтвердили безопасность предлагаемой нами методики лечения и позволили провести клиническую часть исследования.

Динамика основных инструментальных и лабораторных показателей у пациентов двух групп (основной и сравнения) представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, при ТРУЗИ ПЖ у всех пациентов изначально были выявлены диффузные или очаговые изменения в паренхиме ПЖ, с участками повышенной плотности вплоть до сформированных кальцинатов; также четко определялись узлы гиперплазии ПЖ. Данные изменения свидетельствовали не только о наличии ДГПЖ,

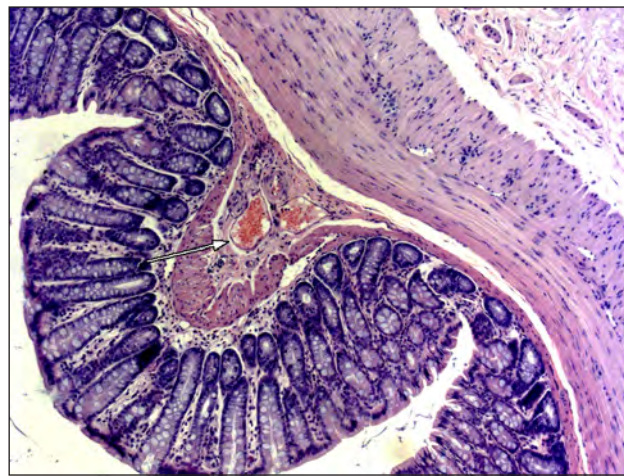


Рис. 2. Препарат стенки дистального отдела толстой кишки животного 3-й (опыт 2) группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. В подслизистой оболочке определяются полнокровные сосуды капиллярного русла (показано стрелкой)

Сравнительная динамика основных инструментальных и лабораторных показателей у пациентов обеих групп

Показатель	Норма	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=80	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТРУЗИ, объем ПЖ (см ³)	20,0	37,75±0,87	33,89±0,78*	39,11±0,9	39,45±0,9
ДИ R0,05	–	36,01–39,49	32,33–35,45*	37,31–40,91	37,65–41,25
ТРУЗИ, объем аденомы (см ³)	0	18,48±0,43	16,07±0,37*	19,1±0,44	19,15±0,45
ДИ R0,05	–	17,63–19,33	15,33–16,81*	18,23–19,97	18,28–20,20
Урофлоуметрия, мл/с	>15,0	11,92±0,27	14,58±0,34*	13,17±0,3	13,58±0,31
ДИ R0,05	–	11,37–12,47	13,91–15,22*	12,57–13,77	12,96–14,2
Остаточная моча, мл	0	95,0±2,185	50,0±1,15*	70,0±1,61	50,0±1,15*
ДИ R0,05	–	90,06–99,94	47,7–56*	66,78–73,22	47,7–56*
Лейкоциты, ед.	0–10	88,81±2,04	47,94±1,1*	60,48±1,39	91,88±2,11*
ДИ R0,05	–	84,73–92,89	45,74–50,14*	57,7–63,26	87,66–96,1*
ПСА, нг/мл	<4,0	2,17±0,05	2,12±0,05	2,1±0,05	2,07±0,05
ДИ R0,05	–	2,16–2,18	2,03–2,21	2,01–2,19	1,98–2,17

* $p < 0,05$

но и о длительно текущем сопутствующем воспалительном процессе. Объём ПЖ определяли по стандартной методике, по трём размерам. У представителей основной группы до начала лечения он был в диапазоне 18,0–96,0 см³ ($m=37,75\pm 0,87$ см³), у представителей группы сравнения — 22,0–90,0 см³ ($m=39,11\pm 0,9$ см³). Размер узлов гиперплазии ПЖ до начала лечения был 4,0–67,0 см³ ($m=18,48\pm 0,43$ см³) у представителей основной группы, 5,0–69,0 см³ ($m=19,1\pm 0,44$ см³) — в группе сравнения. После проведенной терапии отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение объёма ПЖ и размера узлов гиперплазии у представителей основной группы. В группе сравнения никакой позитивной динамики не отмечено (см. табл. 1).

При проведении урофлоуметрии учитывали максимальную скорость мочеиспускания при объёме мочевого пузыря 150,0–400,0 мл, а также оценивали форму полученного графика — обструктивный тип кривой без значимых колебаний либо с признаками нестабильности детрузора в виде значительных многократных пикообразных перепадов скорости мочеиспускания. Скорость мочеиспускания до лечения у представителей основной группы составила 3,5–32,6 мл/с ($m=11,92\pm 0,27$ мл/с), в группе сравнения — 4,5–30,5 мл/с ($m=13,17\pm 0,3$ мл/с). После проведенной терапии максимальная скорость мочеиспускания достоверно увеличилась только среди представителей основной группы, у которых данный показатель колебался от 4,3 до 29,3 мл/с ($m=14,58\pm 0,34$ мл/с), $p < 0,05$. Также у представителей основной группы отмечено изме-

нение формы графика мочеиспускания, при котором зубчатая форма с многократными подъёмами изменилась и приняла более правильную «колоколообразную» форму. Каких-либо позитивных изменений в показателях урофлоуметрии и графика мочеиспускания у представителей группы сравнения зафиксировано не было.

При УЗИ мочевого пузыря, проведенном до начала лечения, у 9 (11,25 %) пациентов основной группы определяли остаточную мочу в объеме 50,0–150,0 мл ($m=95,0\pm 2,185$ мл); в группе сравнения остаточную мочу в объеме 50,0–150,0 мл ($m=70,0\pm 1,61$ мл) определяли у 7 (8,75 %) больных. В обеих группах при контрольном УЗИ мочевого пузыря после окончания курса лечения объем остаточной мочи составил 50,0 мл всего в двух наблюдениях в каждой группе ($p < 0,05$), что свидетельствовало о позитивном влиянии обоих из сравниваемых методов лечения на данный показатель.

При исследовании секрета ПЖ до начала лечения у представителей основной группы количество лейкоцитов в нативном препарате при 400-кратном увеличении составило 20–200 ед. ($88,81\pm 2,04$ ед.) в поле зрения; у представителей группы сравнения — 12–200 ед. ($m=60,48\pm 1,39$ ед.). Полученные результаты свидетельствовали о наличии воспалительного процесса в ПЖ у представителей обеих групп. Но после проведенного лечения среднее количество лейкоцитов в секрете ПЖ у пациентов основной группы отчетливо уменьшилось до $47,94\pm 1,1$ ед. ($p < 0,01$), что сви-

детельствует о выраженном позитивном влиянии предлагаемого нами метода лечения на выраженность воспалительного процесса. В группе сравнения, наоборот, зафиксировано увеличение среднего содержания количества лейкоцитов в нативном препарате до $91,88 \pm 2,11$ ед., то есть на 51,92% от исходного среднего уровня ($p < 0,05$), что может свидетельствовать не только о неэффективности проведенного лечения, но и о возможности прогрессирования воспалительных проявлений в ПЖ на фоне стандартной терапии без использования предлагаемой авторской методики.

Определение ПСА, как единственного на сегодняшний день доступного для определения онкомаркера, было необходимо, по нашему мнению, для исключения возможности нарастания онкологической опасности непосредственно в ближайший период после лечения двумя сравниваемыми способами. У представителей основной группы уровень ПСА до начала лечения колебался от 0,26 до 4 нг/мл ($m = 2,17 \pm 0,05$ нг/мл), не выходя за пределы допустимых показателей; у представителей группы сравнения полученные данные были полностью сопоставимыми — 0–4 нг/мл ($m = 2,1 \pm 0,05$ нг/мл). После проведенной терапии значимой динамики уровня ПСА не произошло ни в одной из групп наблюдений, что косвенно может свидетельствовать об онкологической безопасности обоих использованных методов лечения.

Для подтверждения суммарно значительно большей результативности лечения предлагаемым нами методом была сделана попытка представить сравнительные результаты лечения не в абсолютных, а в относительных (%) показателях по отношению к исходным — как в сторону улучшения, так и ухудшения. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Данные, приведенные в табл. 2, подтверждают факт позитивной динамики выявленных нарушений у представителей основной группы по всем

показателям. Среди представителей группы сравнения достаточно отчетливая позитивная динамика определилась только в отношении количества остаточной мочи, и то менее выраженная, чем среди пациентов основной группы. По остальным показателям в группе сравнения динамика в значительной степени более негативна, что особенно заметно в отношении количества лейкоцитов секрета ПЖ, и свидетельствует о продолжающемся нарастании отека и воспаления.

Опросник I-PSS, с помощью которого можно судить о качестве жизни урологических пациентов, включал следующие вопросы, ответы на которые оценивали в баллах по стандартной схеме [14]:

1) Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря?

2) Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?

3) Как часто в течение последнего месяца у Вас мочеиспускание было прерывистым?

4) Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?

5) Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?

6) Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?

7) Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели (начиная со времени, когда Вы ложились спать, и заканчивая временем подъема утром), чтобы помочиться?

Обструктивным симптомам соответствуют ответы на 1-й, 3-й, 5-й, 6-й вопросы (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, слабая струя мочи, натуживание в начале мочеиспускания); ирритативным — ответы на 2-й, 4-й,

Таблица 2

Сравнительная динамика относительных показателей, %

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	динамика, %	результат	динамика, %	результат
ТРУЗИ, объем ПЖ (см ³)	-10,23	Улучшение	+0,87	Незначительное ухудшение
ТРУЗИ, объем аденомы (см ³)	-13,04	Улучшение	+0,26	Незначительное ухудшение
Урофлоуметрия, мл/с	+22,32	Улучшение	+3,11	Незначительное улучшение
Остаточная моча, мл	-47,37	Улучшение	-28,57	Улучшение
Лейкоциты, ед.	-46,02	Улучшение	+51,92	Ухудшение

7-й вопросы (частое мочеиспускание, затруднение при воздержании от мочеиспускания, ночные вставания в туалет с целью помочиться).

Сравнительные результаты исследования по опроснику I-PSS представлены в табл. 3, и здесь различия в результативности двух сравниваемых методов лечения представляются отчетливыми.

При анализе результатов, представленных в табл. 3, отчетливо прослеживается достоверно ($p < 0,05$) позитивная динамика как в отношении обструктивных, так и ирритативных симптомов у представителей основной группы в процессе лечения. Частота ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря снизилась в среднем в 1,53 раза; прерывистого мочеиспускания — в 1,25 раза; слабой струи мочи — в 1,37 раза; усиленного натуживания при мочеиспускании — в 1,64 раза. Также в 1,28 раза уменьшилась вынужденная частота мочеиспускания, в 1,3 раза — частота затруднений при временном воздержании от мочеиспускания, в 1,43 раза — частота ночных вставаний в связи с непреодолимым желанием помочиться. Суммарное значение индекса I-PSS также снизилось в 1,39 раза ($p < 0,05$), а показатель качества жизни уро-

логических больных QOL обнаружил отчетливо позитивную динамику.

В группе сравнения достоверно ($p < 0,05$) положительные изменения, согласно полученным результатам опросника I-PSS, отмечены только в отношении одного из четырех обструктивных симптомов: частота ощущений неполного опорожнения мочевого пузыря снизилась в 1,4 раза. Вместе с тем, при анализе ответов пациентов на 3-й (прерывистость мочеиспускания), а в особенности на 6-й (усиленное натуживание при мочеиспускании) вопросы выявлена негативная динамика. Среди ирритативных симптомов отчетливо позитивная динамика зафиксирована только в отношении частоты мочеиспускания — улучшение в 1,28 раза. Зато анализ полученных ответов на 4-й вопрос свидетельствовал о негативной динамике в отношении частоты затруднений при временном воздержании от мочеиспускания (увеличение в 1,55 раза, $p < 0,05$). При этом суммарное значение индекса I-PSS изменилось в лучшую сторону крайне незначительно, всего в 1,08 раза ($p > 0,05$), а показатель качества жизни QOL остался после про-

Таблица 3

Сравнительные результаты исследования по опроснику I-PSS

Вариант вопроса	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=80	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I-PSS 1, баллы	2,3±0,05	1,5±0,03*	2,45±0,05	1,75±0,04*
ДИ R0,05	2,2–2,4	1,43–1,57*	2,34–2,56	1,67–1,83*
I-PSS 2, баллы	2,35±0,05	1,83±0,04*	2,175±0,05	1,7±0,04*
ДИ R0,05	2,24–2,46	1,75–1,91*	2,07–2,27	1,62–1,78*
I-PSS 3, баллы	2,03±0,04	1,63±0,04*	2,05±0,04	2,075±0,04
ДИ R0,05	1,94–2,12	1,55–1,7*	1,96–2,14	1,98–2,16
I-PSS 4, баллы	1,53±0,35	1,18±0,02*	1,05±0,02	1,625±0,03*
ДИ R0,05	1,46–1,6	1,13–1,23*	1,01–1,09	1,56–1,7*
I-PSS 5, баллы	3,28±0,07	2,4±0,05*	3,1±0,07	2,75±0,06
ДИ R0,05	3,13–3,43	2,29–2,51*	2,96–3,24	2,63–2,87
I-PSS 6, баллы	1,93±0,04	1,18±0,02*	1,25±0,04	1,5±0,03
ДИ R0,05	1,85–2,01	1,13–1,23*	1,2–1,3	1,43–1,57
I-PSS 7, баллы	2,23±0,05	1,56±0,03*	2,4±0,06	1,9±0,04
ДИ R0,05	2,13–2,33	1,49–1,63*	2,29–2,51	1,81–1,99
I-PSS, сумма баллов	15,65±0,36	11,28±0,26*	14,43±0,33	13,3±0,31
ДИ R0,05	14,92–16,34	10,74–11,78*	13,81–15,15	12,68–13,92
QOL, баллы	4,4±0,1	3,3±0,07*	4,1±0,09	4±0,09
ДИ R0,05	4,2–4,6	3,15–3,45*	3,91–4,29	3,82–4,18

* $p < 0,05$

ведения курса лечения неизменным, соответствуя ответу «неудовлетворительно или плохо».

Выводы

Сравнительный анализ результатов лечения двух полностью сопоставимых групп пациентов пожилого и старческого возраста, страдавших доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом в стадии активного воспаления, показал высокую эффективность лечения с использованием трансректального фонофореза Тизоля. Это подтверждено отчетливо более позитивной динамикой целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных показателей по сравнению с аналогичными, полученными в процессе лечения с использованием «стандартных», рутинных методов. Безопасность разработанной методики лечения подтверждена как клинически, так и в эксперименте на животных.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чиненов Д.В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Леч. врач. 2007. № 4. С. 70–72.
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология: Рук. для врачей. М.: Медфорум, 2012.
3. Кирпатовский И.Д., Абдурахманов Ш.А. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Вестн. новых мед. технологий. 2007. №3. С. 81–82.
4. Куренков А.В., Комяков Б.К. Результаты уродинамического обследования больных пожилого и старческого возраста с симптомами нижних мочевых путей // Мед. вестн. Башкортостана. 2013. № 2. С. 110–113.
5. Лукьянов И.В., Марков А.В. Значение электролазеромагнитной терапии в консервативном лечении ДГПЖ и сопутствующего хронического простатита // В сб.: Материалы пленума правления Рос. общества урологов. Саратов, 2004. С. 132–133.
6. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» // Журн. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. № 2. С. 301–307.
7. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами. Екатеринбург: УГМА, 2009.
8. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф., Илюхин Ю.А. Заболевания предстательной железы. М.: С.А.М., 2005.
9. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981.
10. Третьяков В.В. Способ лечения хронического абактериального простатита: Патент РФ на изобретение № 2478408. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10 апреля 2013 г.
11. Третьяков В.В. Способ лечения хронического абактериального простатита: Патент РФ на изобретение № 2479331. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 20 апреля 2013 г.
12. Ушаков А.А., Бронников И.Ю. Анализ эффективности применения некоторых физических методов в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Леч. врач. 1999. № 6. С. 50–54.
13. Физioterapia и курортология. Кн. III / Под ред. В.М. Боголюбова. М.: Бином, 2009.
14. Barry M. J., Fowler F. J. Jr., O'Leary M. P. et al. American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of the American Urological Association // J. Urol. 1992. Vol. 148. № 5. P. 1549–1557.
15. Chapple C. R., Roehrborn C. G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder // Europ. Urol. 2006. Vol. 49. № 4. P. 651–659.
16. Mehik A., Hellstrom P., Lukkarinen O. et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study // Brit. J. Urol. 2000. Vol. 86. P. 443–448.
17. Milsom I., Altman D., Lapitan M. C. et al. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) Incontinence and Pelvic organ Prolapse (POP) // 4th International Consultation on Incontinence / Ed. P. Abrams et al. Paris: Health Publication Ltd., 2009. P. 37–111.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 689–695

V. S. Myakotnykh, V. V. Tretyakov, T. A. Borovkova

TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS SUFFERING FROM BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND CHRONIC PROSTATITIS

Ural State Medical Academy, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

In the clinical settings and in animal experiments the research was conducted on effectiveness and safety of treatment of the benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis in the stage of active inflammation in elderly and senile patients. The method of treatment including transrectal fonoforez of the Russian preparation of Tisol (Tisolium, gel, the company «Olympus», Yekaterinburg) in combination with diclofenac sodium protected by patents of the Russian Federation was used. The developed method of treatment has shown high efficiency and safety, which is confirmed by experimental, clinical, laboratory and instrumental studies.

Key words: older age, hyperplasia, prostate, Tisol

В. Г. Белов, Ю. А. Парфёнов, В. А. Заплутанов, Д. Р. Хайрутдинов

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АДДИКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Городская поликлиника № 91, 199178 Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; e-mail: my-internet@yandex.ru

В статье осуществлен анализ структуры и динамики психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией, у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью. С позиций синдромологического подхода произведена оценка структуры невротической патологии у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя. В общей структуре невротической патологии у этих пациентов осуществлен анализ симптомов невротической патологии, исследована структура синдромов и их динамика, а также определено отношение пациента к своему заболеванию и к отдельным его проявлениям. Разработана факторная модель патогенеза невротической патологии, сопряженной с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя у пациентов пожилого возраста. Показана высокая клиническая эффективность препарата «Цитофлавин» в редукции психопатологической симптоматики у пациентов 62–74 лет с установленным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Ключевые слова: аддикция, астения, возраст, антигипоксант, антиоксидант, Цитофлавин, эффективность коррекции

Стремительное увеличение доли лиц пожилого возраста среди населения планеты в целом, и нашей страны в частности, выдвигает проблемы социального, экономического и медицинского характера. Поддержание достойного уровня социального функционирования и качества жизни данной категории населения требует оптимизации оказания медицинской помощи [2, 4–6, 8].

Вместе с тем, пациенты старше 60 лет, страдающие психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя, отличаются низкой курабельностью. Применяемые лечебно-реабилитационные программы не учитывают возрастные клиничес-

психические особенности данного контингента больных, а специализированные программы отсутствуют [1, 3, 5, 6].

Это подчеркивает перманентную актуальность и потенциальную неисчерпаемость проблемы коррекции алкоголизма в гериатрической практике, связанной, в первую очередь, с трудностями в описании психопатологической картины, диагностике, дифференциации и коррекции расстройств этой группы пациентов пожилого возраста.

Актуальность проблемы, ее теоретическая и практическая значимость, а также недостаточная разработанность в клинической практике обусловили выбор темы, объекта, предмета, цели и задач исследования.

Цель исследования — изучение структуры и динамики психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией, на фоне коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста, получающих препарат «Цитофлавин».

Материалы и методы

На первом этапе проводили комплексное исследование, включавшее анализ 189 медицинских карт пациентов пожилого возраста в период с 2005 по 2012 г. по материалам отчетов Санкт-Петербургской городской поликлиники № 91, а также отчетов Медицинского информационно-аналитического центра Санкт-Петербурга, на основе чего проведено исследование психофизиологических показателей невротического реагирования у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, по следующим направлениям:

- исследование психофизиологических показателей невротического реагирования;

- электрофизиологическое исследование электрической активности мышц орального полюса (ЭЭГ);

- исследование профиля функциональной сенсомоторной асимметрии;

- исследование нейровегетативной регуляции сердечного ритма (ЭКГ);

- психодиагностическое исследование по методикам (тест-опросник самооотношения В. В. Столина, С. Р. Панталева, методика изучения уровня самооценки Т. В. Дембо — С. Я. Рубинштейна, Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта, опросник формально-динамических свойств индивидуальности В. М. Русалова, шкала АПГАР (В. Апгар), шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Майкова, Т. Г. Чертова, методика диагностики психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова, анкета исследование быстроты мышления Б. Д. Карвасарского, опросник ЕРQ Г. Айзенка, хэнд-тест Э. Вагнера, тест М. I. N. I., тест SACS, методика определения ценностных ориентаций М. Рокича, тест структуры интеллекта Амтхауэра (1983), тест Дж. Гилфорда, шкала PSP Morosini, тест Н. Холла) [7].

Второй этап исследования посвящен изучению факторной структуры симптомокомплексов и особенностей психопатологического статуса пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Третий этап исследования посвящен оценке эффективности антиоксиданта/антигипоксанта в терапии алкогольного абстинентного синдрома у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя. В рамках третьего этапа проводили клинико-психопатологическое обследование 19 пациентов мужского пола (средний возраст $68,4 \pm 6,1$ года). Все пациенты получали стандартную психотропную терапию алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств, и дополнительно к детоксикационной программе получали антигипоксант/антиоксидант «Цитофлавин» по 10 мл в разведении 200 мл 5% раствора глюкозы, внутривенно медленно капельно, 1 раз в сутки в течение 5 дней. В качестве критерия показателя редукции психопатологической симптоматики суммарного рейтинга баллов шкал факторного анализа к окончанию курса терапии в общей группе больных, получавших препарат «Цитофлавин», были выделены две группы: 12 (63%) больных были

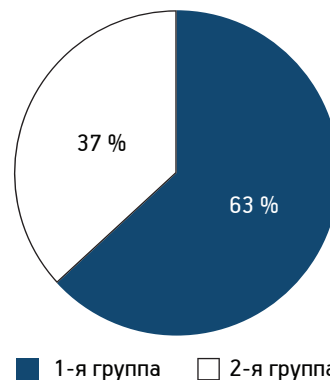


Рис. 1. Соотношение ответа пациентов на терапию препаратом «Цитофлавин»

включены в 1-ю группу респондентов, 7 (37%) пациентов — во 2-ю группу — нонреспондентов (рис. 1).

Обработку результатов проводили с использованием факторного моделирования с помощью статистического пакета SPSS, версии 15.

Результаты и обсуждение

В рамках проведенного исследования с позиций синдромологического подхода произведена оценка структуры невротической патологии у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

В общей структуре невротической патологии у этих пациентов были проанализированы симптомы невротической патологии, исследована структура синдромов и их динамика (синдромокинез, синдромотаксис), а также определено отношение пациента к своему заболеванию и к отдельным его проявлениям.

Для применения параметрических методов анализа к экспериментальным данным была проведена нелинейная нормализация данных клинико-психопатологического исследования 189 пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, проходящих лечение на базе Городской поликлиники № 91 Санкт-Петербурга.

В результате вращения мы получили простую структуру факторов патогенеза невротической патологии, сопряженной с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя, у пациентов пожилого возраста, которой соответствует большое значение

нагрузки каждого критерия только по одному фактору и малое — по всем остальным факторам.

Факторный анализ эмпирических данных выявил наличие шести факторов, объясняющих 75,3 % общей дисперсии изучаемого явления — невротической патологии, сопряженной с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя у пациентов пожилого возраста. Психологическая характеристика факторов приводится ниже.

В первый фактор (20,71 % общей дисперсии) вошли показатели, отражающие предметную эргичность (0,7558), пластичность (0,8003), темп (0,9157), эмоциональность (0,6972), индекс астении (−0,6837), эмоциональную возбудимость (0,6734), активность (0,6961), уровень быстроты мышления и подвижности нервных процессов (0,6748), эмоциональную неуравновешенность (0,7320), профиль функциональной сенсомоторной асимметрии (0,8320), стандартное значение индекса VLF (0,5881). Как видим, данный фактор предполагает полярную реализацию невротического сано- и патогенеза у пациентов пожилого возраста и оценивает процессы возбуждения—торможения при реализации невротической программы. Таким образом, данный фактор можно определить как «процессы возбуждения—торможения».

Второй фактор (17,08 % дисперсии) включает также полярные характеристики, описывающие процессы диссоциации в рамках патогенеза невротической симптоматики и компенсаторного преодоления в рамках саногенеза невротической патологии у пациентов пожилого возраста. В данный фактор входят, с одной стороны, показатели, характеризующие рассогласование в психике обследуемых лиц — тенденции к уходу от реальности (−0,6806), дереализацию (−0,7286), деперсонализацию (−0,7321), с другой стороны — показатели выраженности компенсаторной активности механизмов преодоления симптомов невротического расстройства: ассертивные действия (0,8221), вступление в социальный контакт (0,8120), избегание (0,6210), самоорганизация (0,7304). Данный фактор можно определить в целом как «дизъюнкция — механизмы преодоления».

Третий фактор (12,18 % дисперсии) включает следующие показатели: самоотношение (0,5420), самооценка (0,6254), адекватность притязаний (0,8007), средний ранг абстрактных ценностей (0,6974), средний ранг ценностей дела (0,6799), общий уровень интеллекта (0,6000), способность предвидения последствий поведения (0,7009).

Данный фактор отражает «компенсаторные механизмы».

Четвертый фактор (9,56 % общей дисперсии) включает психофизиологические характеристики дизонтогенеза: баллы по шкале АПГАР (0,9925), ригидность (0,9203), дефицит психоактивности (0,9134), выраженность дизэнцефальной симптоматики (0,7449), эмоциональную осведомленность (0,6548), характеристику суммарной биоэлектрической активности мышц орального полюса (0,6263). Данный фактор можно назвать «дефицитарная симптоматика».

В пятый фактор (8,65 % общей дисперсии) вошли показатели: нейротизм (0,7635), выраженность дезадаптации (0,6690), социальное функционирование (0,6056), выраженность невротической симптоматики (0,5956). Данный фактор в большей степени отражает реакцию раздражения непосредственно не участвующих в процессе патогенеза структур. Как видим, данный фактор объединяет показатели, отражающие такую характеристику, как «ирритация».

Шестой фактор (7,12 % общей дисперсии) включает характеристики патологического «гомеостаза»: выраженность психопатологической симптоматики (0,8558), патохарактерологическое развитие (0,7998), психопатизация (0,7451). Данный фактор можно назвать «стабилизация устойчивого патологического состояния».

Таким образом, факторный анализ, проведенный методом главных компонент, позволил сократить количество исходных детерминант патогенеза невротической патологии, сопряженной с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя у пациентов пожилого возраста. В результате применения факторного анализа были выделены 38 наиболее информативных психических качеств, входящих в шесть факторов, суммарная дисперсия которых, характеризующая полноту и достоверность их общности, составила 75,3 %.

Схематично взаимодействие патогенетических механизмов, образующих симптомы невротической патологии у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, может быть представлено в многомерном пространстве психотравмирующих факторов, раскрывающихся вокруг полюса ядерной дефицитарной симптоматики и полюса компенсаторных реакций (рис. 2).



Рис. 2. Факторная структура патогенеза невротической патологии у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя

Таким образом, результаты факторного анализа позволили описать структуру невротической патологии у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Для оценки эффективности коррекции психопатологической симптоматики при алкогольном абстинентном синдроме у лиц пожилого возраста антигипоксантом/антиоксидантом «Цитофлавин» исследовали динамику клинико-психопатологических характеристик и интегральных показателей дезадаптации и функциональных резервов организма у данного контингента.

Была проанализирована динамика по показателям шкал факторного анализа в обеих изучаемых группах в процессе терапии. Снижение рейтинга баллов по интегральному показателю выраженности психопатологической симптоматики в процессе терапии преобладало в группе респондентов. Данный показатель при итоговом тестировании в группе респондентов составил 2,2 балла (рис. 3).

Показательно, что при стартовом обследовании выраженность психопатологической симптоматики в 1-й группе была несколько больше, чем во 2-й,

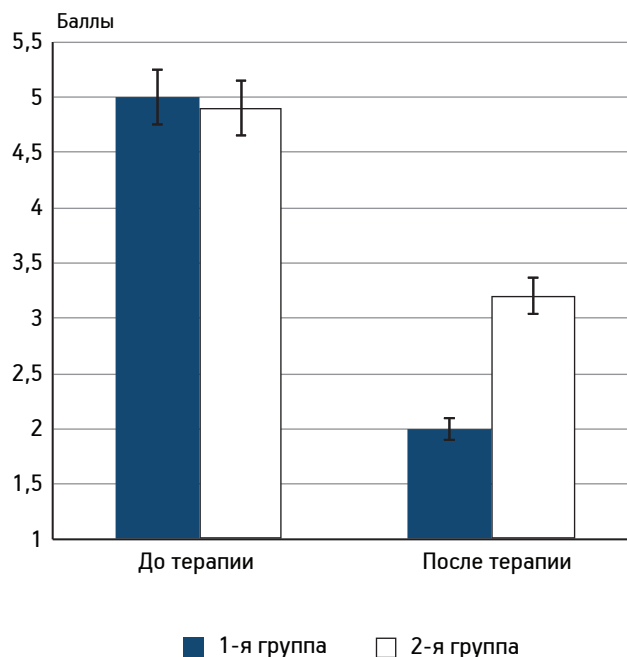


Рис. 3. Динамика рейтинга баллов интегрального показателя выраженности психопатологической симптоматики в процессе терапии лиц пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя

но статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, общая выраженность психопатологических проявлений не является определяющей в чувствительности к терапии.

Уже спустя 4 нед терапии алкогольного абстинентного синдрома отмечена тенденция к большей эффективности терапии в группе респондентов. На контрольном этапе терапии статистически значимы различия между группами регистрировали по фактору «процессы возбуждения—торможения»: в группе респондентов показатель данного фактора снизился с 84,01 (до терапии) до 23,50 усл. ед. (по окончании курса терапии), а в группе нонреспондентов он изменился с 83,21 до 48,67 усл. ед. Статистические различия между группами были также достоверны по факторам «компенсаторные механизмы» и «стабилизация устойчивого патологического состояния».

Следовательно, тяжесть состояния и динамика восстановления нарушений нервно-психического статуса в обеих группах пациентов были во многом идентичны. Однако в группе респондентов отмечены достоверно более высокие результаты по редукции невротической симптоматики в рамках ведущих психопатологических образований, что также сопряжено со значительной активацией психической активности и коррекцией социального функционирования по результатам опроса в группе респондентов. В рамках терапии у респондентов отмечен активационный эффект Цитофлавина, что сопровождалось активацией всей гаммы копинг-механизмов, направленных на коррекцию психопатологической симптоматики, которые объединяют три составляющие: копинг-стратегии, копинг-ресурсы и копинг-поведение.

При повторной диагностике у респондентов установлен высокий уровень реализации копинг-стратегий — индивидуальных стратегий преодоления стресса. Оптимальное использование копинг-ресурсов — совокупности внутренних и внешних ресурсов, способствующих успешному преодолению стресса. Напряженность всех вариантов копинг-поведения — способов совладания со стрессом.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достоверном влиянии Цитофлавина на положительную динамику изменений психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Заключение

Анализ структуры невротических состояний у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, показал его высокую распространенность. При этом невротическая патология у обследуемых пациентов характеризуется наличием шести ведущих симптомокомплексов: «процессы возбуждения—торможения» (F1; 20,71% общей дисперсии), «дизъюнкция — механизмы преодоления» (F2; 17,08%), «компенсаторные механизмы» (F3; 12,18%), «дефицитарная симптоматика» (F4; 9,56%), «ирритация» (F5; 8,65%), «стабилизация устойчивого патологического состояния» (F6; 7,12%), суммарная дисперсия которых, характеризующая полноту и достоверность их общности, составляет 75,3%.

У респондентов Цитофлавин, поддерживая определенный уровень возбуждения в коре больших полушарий, обеспечивает оптимальное напряжение компенсаторных механизмов, и пациент может наилучшим образом компенсировать психопатологическую симптоматику, сопряженную с аддиктивной патологией.

Таким образом, Цитофлавин принимает участие в обеспечении регуляции процессов активации, в поддержании общего тонуса ЦНС, необходимого для нормативной психической деятельности в рамках коррекции алкогольного абстинентного синдрома у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Литература

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина (пер.с англ.). М.: Ин-т общегуманит. исслед., 2009.
2. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
3. Александровский Ю. А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. М.: Литтерра, 2010.
4. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии. М.: Институт токсикологии, МАПО, 2012.
5. Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Оковитый С. В. Терапия алкогольной зависимости с использованием цитофлавина // Журн. неврол. и психиатр. 2013. Т. 113. № 6–2. С. 54–57.
6. Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Нестеренко М. Ю., Володина К. И. Использование антиоксиданта/антигипоксанта в терапии астенического синдрома у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 379–382.
7. Посохова С. Т. Психодиагностика: конспект лекций. М.: АСТ, 2007.
8. Sadock B. J., Sadock V. A. Kaplan and Sadock's: Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. USA: Tenth, North American Edition, 2007.

V. G. Belov, Yu. A. Parfyonov, V. A. Zaplutanov, D. R. Khayrutdinov

**THE STRUCTURE OF PSYCHOPATHOLOGY ASSOCIATED WITH ADDICTIVE DISORDERS,
AGAINST ALCOHOL ADDICTION AND THE POSSIBILITY OF IT'S NEUROMETABOLIC CORRECTION
IN THE ELDERLY**

St. Petersburg State Polyclinic № 91, 8, ul. Otvazhnykh, St. Petersburg 199178

The article presents the analysis of the structure and dynamics of psychopathology associated with addictive disorders in elderly patients with alcohol dependence. In terms of syndromic approach the structure of neurotic disease in elderly patients with a verified diagnosis of mental and behavioral disorders associated with alcohol consumption was evaluated. In the overall structure of neurotic pathology in these patients the analysis of symptoms of neurotic diseases, the research of the structure of syndromes and their dynamics were carried out, as well as the patient's attitude to the disease and to its manifestations was determined. A factor model of the pathogenesis of neurotic pathology connected with mental and behavioral disorders due to alcohol use in elderly patients was developed. The high clinical effectiveness of the drug «Cytoflavin» used in the reduction of psychiatric symptoms in patients aged from 62 to 74 years with a diagnosis of mental and behavioral disorders associated with alcohol consumption has been shown.

Key words: *addiction, asthenia, age, antihypoxant, antioxidant, Cytoflavin, antioxidant efficacy*

В. Г. Белов, Ю. А. Парфёнов, В. А. Заплутанов

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Городская поликлиника № 91, 199178 Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; e-mail: my-internet@yandex.ru

Статья посвящена рассмотрению актуальной в современной медицине проблеме изучения распространенности и психофармакологической коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста. Показано, что в пожилом и старческом возрасте из-за снижения резервных возможностей организма клиническое течение аддиктивной патологии приобретает специфические психопатологические особенности, влияющие на течение заболевания и содержание противорецидивной терапии. На основе эмпирических данных доказано, что при пограничной выраженности алкогольного абстинентного синдрома препарат «Цитофлавин» обладает достаточно выраженной психофармакотерапевтической активностью в отношении лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: зависимость, алкоголизм, возраст, антигипоксанта, антиоксидант, Цитофлавин, психофармакокоррекция

Среди больных, получающих медицинскую помощь по поводу аддиктивной патологии, пациенты пожилого возраста составляют значительную часть, которая не имеет тенденции к уменьшению [2]. Данные статистики свидетельствуют о том, что частота возникающих осложнений и летальность при субстанциональной зависимости у больных пожилого возраста выше, чем в других возрастных группах [4].

В пожилом и старческом возрасте из-за снижения резервных возможностей организма клиническое течение аддиктивной патологии приобретает специфические психопатологические особенности, влияющие на течение заболевания и содержание противорецидивной терапии. Отличительной чертой старшего возрастного периода является множество сопутствующих патологий (полиморбидность) [1, 2]. Кроме того, коморбидная патология и ипохондрические тенденции, сниженная толерантность к алкоголю вследствие возрастного уменьшения белков плазмы крови и, как следствие, увеличение активной свободной фракции ксенобиотиков, тягостное похмелье — все эти причины

служат сдерживающими факторами и ведут к менее выраженному патологическому влечению к алкоголю у лиц пожилого возраста вследствие боязни за свое здоровье и жизнь. Эти факты могут влиять на исход аддикции, что необходимо учитывать при психофармакотерапии аддиктивной патологии у такого контингента [5].

Это подчеркивает перманентную актуальность и потенциальную неисчерпаемость данной проблемы в гериатрической практике, связанной, в первую очередь, с трудностями в диагностике, дифференциации и коррекции расстройств этой группы пациентов пожилого возраста.

Актуальность проблемы, ее теоретическая и практическая значимость, а также недостаточная разработанность в клинической практике обусловили выбор темы, объекта, предмета, цели и задач исследования.

Цель исследования — эпидемиологический анализ психопатологических симптомокомплексов синдрома алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста и обоснование феноменологии психопатологической симптоматики, особенности психофармакотерапевтической коррекции алкогольной зависимости в пожилом возрасте.

Материалы и методы

Было проведено комплексное исследование, включавшее анализ 1 249 медицинских карт пациентов пожилого и старческого возраста в период с 2005 по 2012 г. по материалам отчетов Санкт-Петербургского института независимой экспертизы и оценки, а также отчетов Медицинского информационного аналитического центра Санкт-Петербурга. Кроме того, проводили клинико-психопатологическое обследование 22 пациентов мужского пола (средний возраст $68,4 \pm 6,1$ года), из которых в контрольной группе ($n=10$; средний возраст $69,1 \pm 7,4$ года) пациенты получали

стандартную психотропную терапию алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств, пациенты опытной группы ($n=12$; средний возраст $67,3 \pm 6,2$ года) дополнительно к детоксикационной программе получали антигипоксикант/антиоксидант «Цитофлавин». Обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS, версии 15.

Результаты и обсуждение

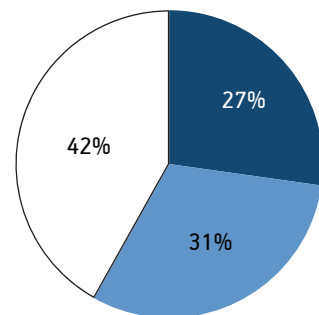
Согласно статистическим данным, в 2012 г. в Санкт-Петербурге показатель распространенности невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста составил 62,8 на 1 000 человек, в том числе соматоформных расстройств — 17,1, специфических фобий — 19,4, социальных фобий — 26,3 [3, 6] (рис. 1).

При анализе этиологических факторов невротической патологии у пациентов пожилого возраста, нами была установлена значительная детерминированность реактивных пограничных расстройств приемом алкоголя.

Для оценки взаимосвязи аддиктивной патологии с формированием невротических расстройств была проведена их стандартизация по признаку наличия диагноза психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя. Установлено, что наличие этого диагноза на материале обследуемой выборки оказывает достоверное влияние на динамику заболеваемости невротическими расстройствами. При этом у пациентов пожилого возраста наблюдаемой нами когорты первичная заболеваемость невротическими расстройствами была выше (рис. 2).

Выявленные закономерности связываются с проблемой депривации активности психической жизни [1–3]. Дефицит психоактивности воспринимается как фрустрирующий фактор, а его компенсация может идти по реактивным (социально приемлемым) и деструктивным (социально неприемлемым) моделям (рис. 3). Таким образом, эпидемиологический анализ невротической патологии у лиц пожилого возраста показал ее высокую распространенность.

Значения уровней первичной заболеваемости невротическими расстройствами по классам, занимающим лидирующее положение в структуре психогенной патологии у пациентов пожилого возраста, представлены в табл. 1.



- Соматоформные расстройства
- Специфические фобии
- Социальные фобии

Рис. 1. Распространенность невротических расстройств, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста (по данным комитета здравоохранения Санкт-Петербурга в 2012 г.) [1]

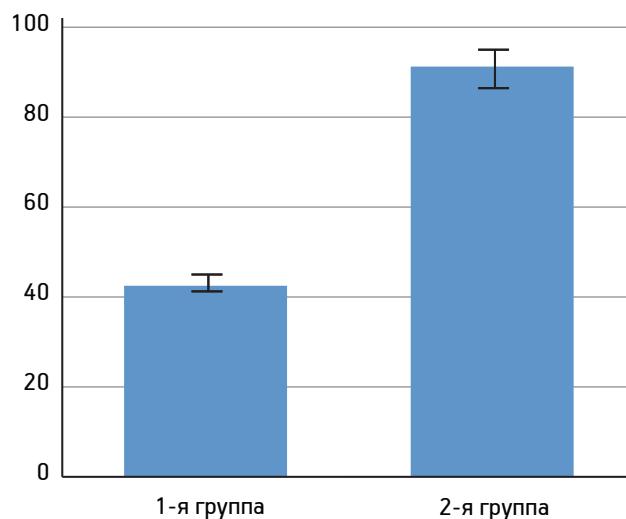


Рис. 2. Первичная заболеваемость невротическими расстройствами у пациентов пожилого возраста.

1-я группа — пациенты пожилого возраста без верифицированной аддиктивной симптоматики;
2-я группа — пациенты пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя

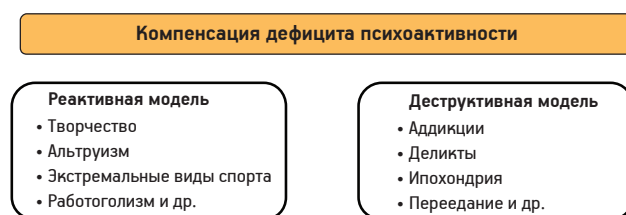


Рис. 3. Модели компенсации дефицита психоактивности у лиц пожилого возраста

Первичная заболеваемость пациентов пожилого возраста по основным классам невротических расстройств, на 1 000 чел.

Невротическое расстройство (класс)	1-я группа	2-я группа	<i>p</i> <
Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации	9,0	19,1	0,01
Расстройства с преобладанием тревожно-фобического радикала	12,3	73,0	0,01
Диссоциативные (конверсионные) расстройства	2,5	29,2	0,01
Соматоформные расстройства	6,9	44,0	0,01
Неврастения	16,7	55,2	0,01

Примечание. 1-я группа — пациенты пожилого возраста без верифицированной аддиктивной симптоматики; 2-я группа — пациенты пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя

Как видно из приведенных в таблице данных, в структуре первичной заболеваемости невротическими расстройствами у обследуемых пациентов доминируют диссоциативные и конверсионные расстройства, которые в МКБ-10 относятся к таксону F44.

При анализе гендерной специфики манифестации реактивной патологии установлено, что расстройства невротического уровня преобладают у обследуемых пациентов мужского пола. Однако частота жалоб, по данным анкетного обследования, превалирует у пациенток женского пола. У женщин по сравнению с мужчинами заметно преобладание невротических расстройств аффективного круга. Также установлено, что у женщин ведущей реакцией на стресс являются нарушения психических, а у мужчин — соматических функций организма.

Далее была проанализирована структура по таксонам невротических расстройств среди обследуемых пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя. Анализ структуры психопатологической симптоматики при алкогольном абстинентном синдроме показал наличие специфических соматоневрологических, болевых и психопатологических нарушений. Особенности проявлений компонентов алкогольного абстинентного синдрома по группам нарушений представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка алкогольного абстинентного синдрома (ААС) в группах, баллы

Проявления, баллы (<i>M±m</i>)			Продолжительность ААС
вегетативные	алгические	психопатологические	
2,5±0,3	2,1±0,2	3,5±0,3	10–14 дней

Пациенты контрольной группы (*n*=10; средний возраст 69,1±7,4 года) получали стандартную психотропную терапию алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств.

Пациенты опытной (*n*=12; средний возраст 67,3±6,2 года) группы дополнительно к детоксикационной программе получали антигипоксикант/антиоксидант «Цитофлавин» в составе детоксикационно-инфузионной терапии за 30–40 мин перед началом инфузии кристаллоидных растворов. Этот период времени был необходим для включения субстратов в метаболические реакции клеток. Цитофлавин применяли в объеме 10 мл на 400 мл 5 % раствора глюкозы.

Эффект признавали хорошим, если достигалась редукция психопатологической симптоматики по шкале оценки ее интенсивности на 50 % к 5-му дню лечения, а показатели шкалы общего клинического впечатления не превышали трех баллов на 7-й день исследования.

Клинические исследования препарата «Цитофлавин» позволили отметить, что при пограничной выраженности алкогольного абстинентного синдрома Цитофлавин обладал достаточно выраженной психофармакотерапевтической активностью. Выявлены достоверные различия по редукции психопатологической симптоматики к 10-му дню терапии опытной группы (рис. 4).

По результатам терапии препаратом «Цитофлавин» выявлена значительная активация психической активности и коррекция социального функционирования. Так, многие пациенты опытной группы вернулись к повседневным занятиям. Из опросов родных становилось известно, что больные охотно начали принимать участие в семейных делах, интересоваться проблемами близких. В беседах пациенты сами подчеркивали, что стали читать, проявляли заботу и сочувствие по отношению к другим членам семьи. В рамках терапии отмечен

активационный эффект Цитофлавина, — пациенты стали способными к долгому поддержанию целенаправленной беседы. В то же время, нельзя говорить о полном исчезновении клинических проявлений психопатологической симптоматики и в опытной, и в контрольной группах: у многих больных сохранялись элементы ригидности мышления, оставались напряженными отношения с родными из-за нежелания больных принимать участие в повседневных заботах семьи, в беседе возникал феномен «эмоциональной выхолащенности», многие больные отмечали трудности при коммуникативных интеракциях с окружающими. Однако в группе пациентов, получающих типичную терапию алкогольного абстинентного синдрома, более выраженным оставался синдром алкогольной анозогнозии. Подобная «неравномерность» анозогнозии может быть объяснена как ограниченностью воздействия доступной к настоящему моменту психофармакотерапии, так и трудностями в коррекции аттитудов, сопряженных с синдромом алкогольной зависимости.

Анализ динамики показателей результатов терапии свидетельствует о том, что терапия алкогольного абстинентного синдрома с использованием препарата «Цитофлавин» вносит достоверный вклад в эффективность терапии психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением алкоголя у обследуемых пациентов.

Заключение

Выраженность психопатологической симптоматики, возможность неблагоприятной динамики невротической патологии достоверно ($p < 0,05$) связаны с манифестацией аддиктивной патологии в пожилом возрасте. При этом установлена линейная зависимость характера протекания и структуры невротической патологии у пациентов пожилого возраста.

Анализ структуры невротических состояний у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, показал его высокую распространенность. При этом первое ранговое место принадлежит расстройствам с преобладанием тревожно-фобического радикала (68,4%), на втором месте находится неврастения (58,9%), на третьем месте — диссоциативные (конверсионные) расстройства (29,3%), на четвертом — реакции на тяже-

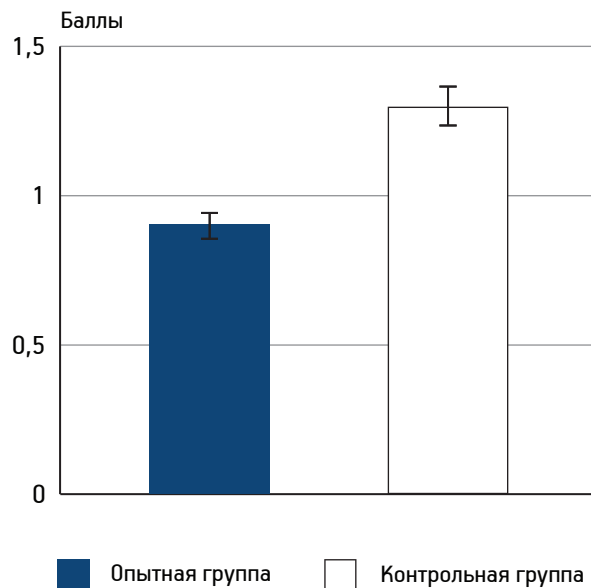


Рис. 4. Выраженность психопатологической симптоматики (баллы) в структуре алкогольного абстинентного синдрома по результатам терапии у обследуемых пациентов

лый стресс и нарушения адаптации (21,9%), на пятом — соматоформные расстройства (44,6%).

Основой патогенеза невротической симптоматики на индивидуально-психологическом уровне является проблема алиированности психической активности и ее депривации в пожилом возрасте. Дефицит психоактивности воспринимается как фрустрирующий фактор, а его компенсация может идти по реактивным (социально-приемлемым) и деструктивным (социально неприемлемым) моделям.

Цитофлавин, поддерживая определенный уровень возбуждения в коре больших полушарий, обеспечивает оптимальное состояние бодрствования, и пациент может наилучшим образом принимать и перерабатывать информацию, вызывать в памяти нужные системы связей, программировать и контролировать деятельность.

Таким образом, Цитофлавин принимает участие в регуляции процессов активации, в поддержании общего тонуса ЦНС, необходимого для нормативной психической деятельности, в рамках коррекции алкогольного абстинентного синдрома у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

Литература

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии. М.: Институт токсикологии, МАПО, 2012.
2. Александровский Ю. А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. М.: Литтерра, 2010.
3. Александровский Ю. А. Погораничные психические расстройства: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
4. Александр Ф. Психосоматическая медицина (пер. с англ.). М.: Ин-т общегуманит. исслед., 2009.
5. Посохова С. Т. Психодиагностика: конспект лекций. М.: АСТ, 2007.
6. 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. № 4. P. 702–706

V. G. Belov, Yu. A. Parfyonov, V. A. Zaplutanov

FEATURES OF PSYCHOPHARMACOTHERAPEUTIC CORRECTION OF ALCOHOL DEPENDENCE IN THE ELDERLY

St. Petersburg State Polyclinic № 91, 8, ul. Otvazhnykh, St. Petersburg 199178

The article is devoted to the actual in modern medicine problem as the study of the prevalence of alcohol dependence and its psyhofarmacological correction in the elderly. It is shown that elderly and old age as a result of reduction of the reserve capacity of the organism for clinical pathology becomes addictive specific psychopathological features that affect the course of disease and maintenance of preventive treatment. On the basis of empirical evidence the authors prove that at the border severity of alcohol withdrawal syndrome the drug «Cytosflavin» has a fairly pronounced psyhofarmacological activity for older people with alcohol dependence.

Key words: *addiction, alcoholism, age, antihypoxant, antioxidant, Cytosflavin, psyhofarmacocorrection*

Е. А. Давыдов, В. Ф. Капитонов, Е. И. Харьков, Ф. В. Капитонов, А. А. Попов

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ СКОРОЙ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ПО ДАННЫМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА)

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка 1; e-mail: devgenii@bk.ru

В статье приведены данные об особенностях социально-экономических и медико-организационных факторов при оказании неотложной и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Обсуждаются результаты изучения удовлетворенности качеством медицинской помощи в зависимости от возраста и пола больных. Сделан вывод о большом количестве среди пожилых больных одиноко проживающих и вдовствующих пациентов. Около половины опрошенных в обеих группах являются малообеспеченными, среди среднеобеспеченных низок удельный вес лиц пожилого возраста. Большинство пациентов могут попасть на прием к врачу в поликлинике не ранее чем через 2–7 дней с момента записи. Полученные данные необходимо учитывать при создании модели оказания медико-социальной помощи пациентам старших возрастных групп с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, социально-экономические и медико-организационные факторы, скорая медицинская помощь, амбулаторно-поликлиническая помощь, пожилой и старческий возраст

Население старших возрастных групп страдает множеством тяжелых хронических заболеваний, из которых артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из ведущих мест как по частоте встречаемости, так и по тяжести осложнений, ведущих к инвалидизации и высокому уровню смертности [3, 12]. По данным анализа национальной репрезентативной выборки, в России распространенность АГ у лиц старше 60 лет превышает 60 %, а старше 80 лет приближается к 80 % [15].

Проблемы организации медицинской помощи пациентам старших возрастных групп в настоящее время являются одним из принципиальных вопро-

сов, стоящих перед здравоохранением, что обусловлено процессом постарения населения страны [5]. Так, показатель обращаемости больных геронтов к службе скорой медицинской помощи превышает в 4–5 раз планово-нормативный (315 вызовов за год на 1000 населения) [11].

Существующая система оценки качества медицинской помощи включает анализ показателей статистической отчетности, внешнюю и внутреннюю экспертизу и, значительно реже, анализ удовлетворенности пациентов как непосредственных потребителей медицинских услуг [10]. Качество медицинской помощи находится на стыке интересов государства и населения, органов управления здравоохранением и медицинских организаций, администраций лечебно-профилактических учреждений и медицинских работников, врачей и пациентов [7].

Само понятие «удовлетворенность качеством медицинской помощи» отражает чрезвычайно сложное и многоплановое социальное явление [4, 6]. Понятие «качество медицинской помощи» используется во многих нормативно-правовых актах, право пациента на оценку качества медицинской помощи также закреплено действующим законодательством. Для оценки удовлетворенности необходимы социологические опросы пациентов, позволяющие достоверно оценить достижение желаемых результатов [1, 14]. В анкете пациента, являющейся частью клинического протокола, пациент получает возможность высказать свое мнение о проведенном лечении. Пациенты могут активно участвовать в совершенствовании качества медицинской помощи [13]. Несмотря на продолжающиеся дискуссии о невозможности объективной

оценки пациентом истинного качества медицинской помощи [8], следует признать, что существует множество разнообразных подходов к изучению удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, что свидетельствует о недостаточной методологической и методической разработанности научной проблемы и подтверждает необходимость продолжения научных поисков по изысканию наиболее адекватных способов исследования данного социального явления.

Цель исследования — изучение социально-экономических и медико-организационных факторов, оказывающих влияние на обращаемость пациентов пожилого и старческого возраста с АГ в службу скорой медицинской помощи и в амбулаторно-поликлинические учреждения.

Материалы и методы

Обследованы 318 больных с АГ II—III стадии (по рекомендациям ВНОК-2010 и ESH/ESC-2009), проживающих в Красноярске, из которых были сформированы две группы: 1-я — 211 пациентов 60–74 лет (36,5 % (77) мужчин и 63,5 % (134) женщин); 2-я — 107 пациентов 75 лет и старше (43 % (46) мужчин и 57 % (61) женщин).

Для исследования был разработан оригинальный опросник, включающий, в том числе, блок вопросов медико-организационного и социально-экономического плана (с частью вопросов, представленных А. В. Решетниковым [9]). В исследовании использована классификация семей и их медико-социального состояния по методике, описанной коллективом авторов Красноярского государственного медицинского университета [2]. Результаты исследований вносили в базу данных. Для статистической обработки данных использовали программу SPSS v.19. Описательные статистики представлены абсолютными и относительными значениями, средними величинами и 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Для определения значимости различий между качественными и ранговыми учетными признаками при множественных сравнениях использовали критерий Крускала—Уоллиса, при попарном сравнении — критерий Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых пациентов в 1-й группе у мужчин составлял 67,22 года (95 % ДИ 66,20–68,24), у женщин — 67,31 года (95 % ДИ 66,5–68,03). Во 2-й группе средний возраст мужчин — 81,49 года (95 % ДИ 80,35–82,63), у женщин — 79,42 года (95 % ДИ 78,46–80,38).

В 1-й группе большинство мужчин и женщин имели высшее и среднее специальное образование (63,2 и 67,1 %, соответственно), что сопоставимо с образовательным статусом пациентов во 2-й группе (68,9 % мужчин и 64,5 % женщин). Среднее образование имели в 1-й группе 20,8 % мужчин и 14,9 % женщин, во 2-й — 6,7 и 9,7 %, соответственно, начальное образование — 1,3 % мужчин и 4,5 % женщин 1-й группы, во 2-й группе — 11,1 % мужчин, что выше по сравнению с пожилыми ($p = 0,016$), и 11,3 % женщин.

Анализ семейного положения респондентов показал, что доля пожилых пациентов с АГ, имеющих семью, достоверно выше (81,8 и 40,3 %, соответственно) по сравнению с пациентами старческого возраста (55,6 и 24,2 % соответственно, $p = 0,002$ и $p = 0,028$). В обеих группах число мужчин, состоящих в браке, было достоверно выше по сравнению с женщинами — $p = 0,0001$ в пожилом возрасте и $p = 0,001$ в старческом. В то же время, доля вдовцов и вдов была достоверно выше в старческом возрасте (40 % мужчин и 71 % женщин) по сравнению с пациентами пожилого возраста (13 % мужчин и 48,5 % женщин; $p = 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно), что вполне объяснимо. При этом число вдов в каждой возрастной группе было достоверно выше, чем вдовцов, как в пожилом ($p = 0,0001$), так и в старческом возрасте ($p = 0,001$). Удельный вес холостых (незамужних) респондентов был выше в пожилом (2,6 % у мужчин и 3 % у женщин), чем в старческом возрасте (никто из пациентов не указал данное семейное положение), а число разведенных пациентов незначительно преобладало у мужчин в старческом возрасте — 4,4 против 2,6 % в пожилом, а у женщин больше разведенных было среди пожилых пациенток — 8,2 против 4,8 % в старческом.

Почти все респонденты имели детей как в 1-й (мужчины — 94,8 %, женщины — 95,5 %), так и во 2-й группе (91,3 и 98,4 %, соответственно). По средней численности детей у респондентов существенных отличий не обнаружено (1,8 у мужчин и женщин 1-й группы, 2,1 и 1,9, соответственно, у мужчин и женщин 2-й группы). Проживает от-

дельно от младшего поколения значительно больше мужчин старческого возраста (82,3 %) по сравнению с пожилыми (69,9 %); число отдельно проживающих женщин пожилого и старческого возраста оказалось сопоставимым (63,9 и 65,6 %, соответственно).

Более 80 % респондентов обеих групп проживают в отдельной благоустроенной квартире: мужчины — 89,6 и 86,7 %, женщины — 85,1 и 87,1 %, соответственно, остальные — в коммунальных квартирах, частных домах, домах коттеджного типа. Количество квадратных метров на человека соответствует социальным нормам (выше 22 м²), однако в группе мужчин пожилого возраста площадь на одного человека достоверно ниже (25,42 м²), чем у женщин (30,16 м², $p=0,038$), что связано с большим числом лиц, совместно проживающих с детьми и внуками.

По самооценке материальной обеспеченности, 57,1 % мужчин и 49,3 % женщин пожилого возраста относят себя к малообеспеченным (обеспеченность — один-два прожиточных уровня на члена семьи), в то же время самооценка мужчин старческого возраста достоверно ниже (28,9 %, $p=0,003$), ниже уровень малообеспеченных и среди женщин старческого возраста (39,3 %). К среднему уровню обеспеченности (два-пять прожиточных уровня на члена семьи) относятся 31,2 % мужчин и 37,3 % женщин пожилого возраста, 42,6 % женщин старческого возраста, в то же время отмечается большое число среднеобеспеченных мужчин старческого возраста — 64,4 %, что достоверно выше по сравнению как с пожилыми мужчинами ($p=0,0001$), так и женщинами своей группы ($p=0,026$). Такая дифференциация в распределении по доходу, вероятно, связана с тем, что среди мужчин данной возрастной группы преобладают лица, имеющие большое количество льготных преференций (ветераны ВОВ, ветераны тыла и др.), в связи с чем они имеют дополнительные денежные выплаты. Остальные респонденты относятся или к высокообеспеченным (свыше пяти прожиточных уровней на члена семьи), или их обеспеченность ниже прожиточного уровня, или они затруднились ответить. Затруднились оценить уровень обеспеченности респонденты обеих групп, проживающие в семье (совместно с младшим поколением).

Исследование семейного бюджета показало, что в обеих группах первое место занимают расходы на питание: 37–47,5 % у мужчин и 36,3–42,9 % у женщин, соответственно. Второе место в расходах

у пожилых мужчин (24,7 %) и женщин (23,4 %) приходится на коммунальные услуги. Третье место у пожилых пациентов занимают прочие расходы (21,2 % у мужчин и 21,1 % у женщин). У пациентов старческого возраста имеются отличия: второе место по тратам приходится на прочие расходы (23,1%), а третье — на коммунальные услуги (20,8 %); у женщин, соответственно, — 21,2 и 23,7 % месячного бюджета. Четвертое место в обеих группах приходится на лекарственное обеспечение и лечение — 15,5 % бюджета. Удельный вес получающих материальную помощь от своих детей в группах не имеет существенных отличий как у мужчин (32,9 % пожилых и 36,6 % старческого возраста), так и у женщин (51,6 и 45,9 %, соответственно). В то же время, между мужчинами и женщинами пожилого возраста имеются достоверные различия по этому виду помощи ($p=0,010$), как и различия между возрастными и гендерными подгруппами по остальным видам помощи от детей: помощь продуктами, помощь в уходе, в уборке квартиры и приготовлении пищи, что ведет к значительному снижению материальных затрат у респондентов и улучшению психологических отношений между поколениями.

Значительная доля пациентов с АГ всех возрастных и гендерных групп не вызывают бригаду «скорой помощи» при высоком АД. Основными причинами, по которым пациенты с АГ не вызывают «скорую помощь», были указаны такие факторы, как долгое ожидание медицинской помощи — 4,7–23,9 % (с такой проблемой достоверно чаще сталкиваются женщины пожилого возраста (23,9 %), чем пожилые мужчины (4,7 %, $p=0,008$)); отсутствие адекватной медицинской помощи служит причиной в 12,5–22,4 % случаев, при этом женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа, что достоверно реже в сравнении с женщинами пожилого возраста (22,4 %, $p=0,004$) и мужчинами своего возраста (14,3 %, $p=0,030$). Реже среди причин отказа от вызова респонденты называли такие причины, как нетактичность и грубость медицинского персонала — 2,3–19,4 % (мужчины старческого возраста не указали данный вариант ответа), при этом женщины старческого возраста достоверно чаще (19,4 %) указали эту причину в сравнении с мужчинами своего возраста ($p=0,032$); низкая квалификация персонала — 2,3–4,8 %. Большинство пациентов назвали все вышеперечисленные факторы как причину отказа от вызова «скорой помощи» при необходимости оказания помощи —

37,3–60,5 %, при этом на совокупность факторов указали достоверно чаще мужчины пожилого возраста (60,5 %) по сравнению с женщинами своего возраста (37,3 %, $p=0,018$). Другие причины (оказание помощи родственниками, знакомыми медицинскими работниками, самостоятельные попытки справиться с декомпенсацией АГ, боязнь госпитализации, невозможность госпитализации из-за тяжести состояния совместно проживающих супруга/супруги и отсутствие адекватного ухода со стороны детей/внуков) отметили 12,9–23,8 % респондентов.

Нами установлено, что пациенты вызывают «скорую помощь» при повышении САД выше 190 мм рт. ст., что является высоким показателем (пациенты до этих цифр АД либо вообще не вызывают ургентную службу, либо пытаются справиться самостоятельно). Среднее САД, при котором вызывают «скорую помощь», составляет 191,51–198,75 мм рт. ст.; ДАД, при котором пациенты вызывают «скорую помощь», составляет 103,00–110,43 мм рт. ст.

Наряду с подъемом АД, пациенты с АГ отмечают и другие причины, явившихся поводом вызова бригады «скорой помощи». Наиболее частой причиной, при которой пациенты с АГ вызывают «скорую помощь», является головная боль разного характера (в основном, пульсирующая, в затылочной области). Такие симптомы возникают у пациентов в 53,5–73,2 % случаев, несколько реже пациенты отмечают боли в грудной клетке и за грудиной — 26,8–62,8 %. Возникновение такой симптоматики достоверно чаще является поводом

для вызова «скорой помощи» у женщин пожилого (48,2 %) и старческого (58,7 %) возраста.

Весьма частой жалобой пациентов с АГ при вызове «скорой помощи» являются перебои в области сердца — 25,0–51,2 %, при этом у мужчин пожилого возраста (51,2 %) и старческого возрастов (48,5 %) такая симптоматика сопоставима. Также среди частых жалоб пациентов отмечают головокружение — 34,1–44,6 %, мелькание мушек, пятен и кругов перед глазами — 32,6–44,6 %. Кроме этого, часть больных отмечают такие симптомы, как гиперемия лица, гипергидроз — 15,2–31,7 %, тремор рук — 9,3–17,4 %.

Среди тех больных с АГ, кто вызывает «скорую помощь», большинство пациентов вызывают бригаду один раз в 2–6 мес — 8,3–53,3 %, при этом достоверно чаще с такой частотой вызывают мужчины старческого возраста (53,1 %) по сравнению с мужчинами пожилого возраста (29,3 %, $p=0,039$). Реже пациенты вызывают «скорую помощь» с частотой один раз в 6–12 мес — 10,6–33,3 %; в 12–24 мес — 3,1–20,8 %; в 24–36 мес — 4,9–10,0 %. 4,7–25,5 % пациентов вызывают «скорую помощь» 1–4 раза в мес, при этом женщины старческого возраста (25,5 %) достоверно чаще вызывают неотложную помощь с данной частотой, чем женщины пожилого возраста (12,0 %, $p=0,049$). Крайне незначительное количество пациентов пожилого возраста (2,4 и 4,8 %, соответственно) и старческого возраста (1,6 и 2,1 %) вызывают «скорую помощь» чаще, чем один раз в неделю, а 2,4–6,0 % — ежедневно (рис. 1).

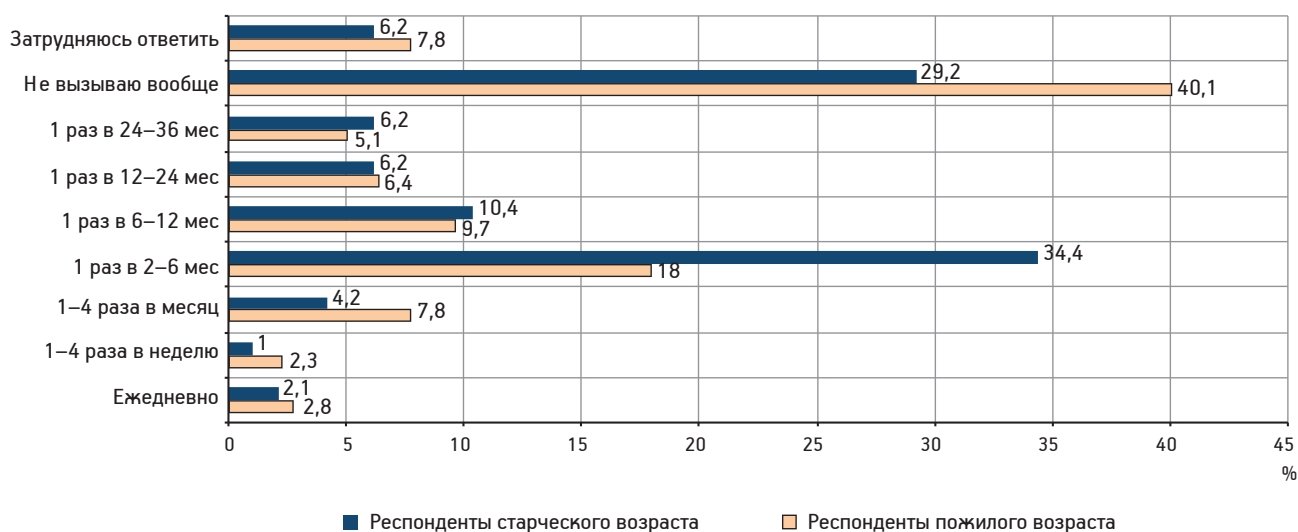


Рис. 1. Регулярность вызова бригады «скорой помощи»

При детальном рассмотрении установлено, что свыше одного раза в неделю «скорую помощь» вызывают пациенты, которые проживают отдельно от детей или внуков, течение АГ у них носит кризовый характер, они нерегулярно принимают назначенные базисные антигипертензивные препараты.

Нами установлено, что 72,3% всех вызовов «скорой помощи» к изучаемым группам пациентов выполнено в часы работы поликлинических учреждений. Анализ показал, что предпочтение вызова бригады «скорой помощи» по сравнению с посещением врача поликлиники связано не только с характером жалоб, но и существенной временной доступностью этой помощи.

Большинство пациентов (35,9%) ожидают бригаду «скорой помощи», вызванную по поводу АГ, около 20–30 мин, реже (29,0%) — в промежутке 10–20 мин (рис. 2). Достаточно редко пациенты с АГ получают помощь до 10 мин — 13,0% случаев, через 30–60 мин — 15,9%. В то же время, не учитывая времени, затрачиваемого на дорогу, только 30,1% пациентов ожидают приема у кабинета менее 30 мин, а 69,9% — от 30 мин и более.

Кроме того, серьезные нарекания у пациентов вызывает и возможность попасть на прием к врачу. Только 20,1–21,7% пациентов попадают на прием к врачу в тот же день и 10,0–12,3% — на следующий день (рис. 3). Вызывает озабоченность, что 40,2–45,3% пациентов попадают на прием к врачу-специалисту в течение 2–7 дней, а 16,0–21,1% ожидают своей очереди свыше недели.

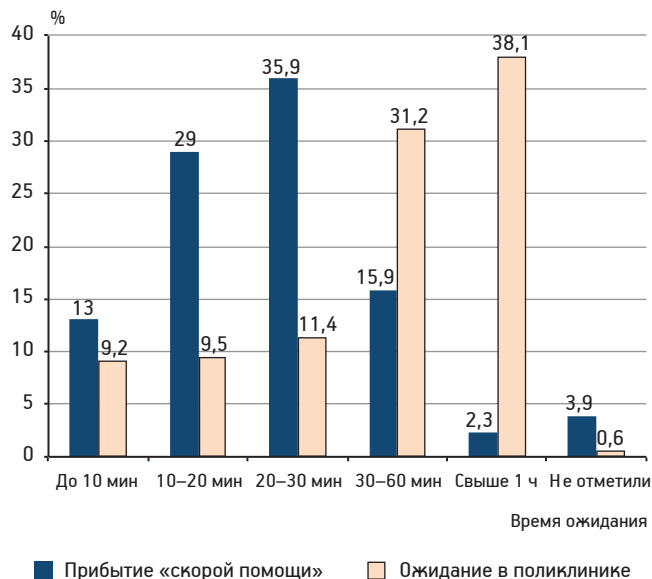


Рис. 2. Сравнительная характеристика времени прибытия бригады «скорой помощи» и времени ожидания у кабинета врача в поликлинике, %

Большинство пациентов лояльно оценили работу врача «скорой помощи»: 74,4–90,9% больных с АГ считают, что врач был к ним внимателен и тактичен; считали, что им уделяли мало внимания, 3,0–14,5% респондентов; посчитали, что врачи, оказывающие помощь по поводу АГ, были с ними нетактичны и откровенно грубы — 2,3–7,0%. Сопоставимо с работой врачей оценили работу фельдшера: 71,4–84,8% пациентов считают, что он был к ним внимателен и тактичен; 4,2–19,0% отметили, что им уделяли мало внимания; посчитали, что фельдшера, оказывающие помощь по по-

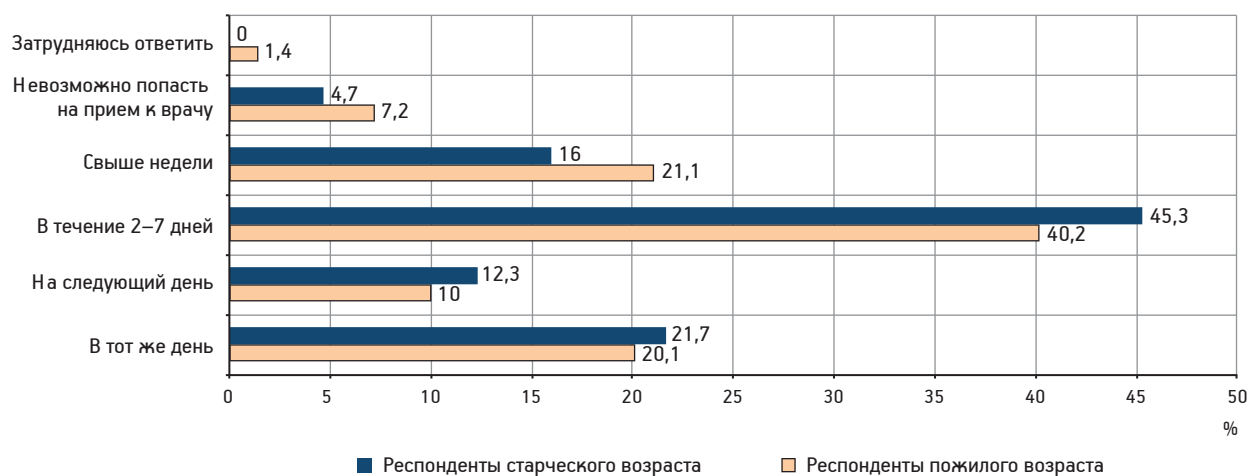


Рис. 3. Сравнительная характеристика временной доступности приема врачей-специалистов в амбулаторно-поликлинических учреждениях после записи по поводу АГ, %

воду АГ, были с ними нетактичны и откровенно грубы — 1,2–4,2 %.

Большинство пациентов (34,3–55,7 %) затруднились дать оценку квалификации врачей амбулаторно-поликлинического звена, к которым они обращаются по поводу АГ; посчитали квалификацию врачей достаточной — 33,1–47,8 %. Не смогли оценить квалификацию врачей достоверно чаще женщины старческого возраста (55,7 %), чем женщины пожилого возраста (34,3 %, $p=0,005$). Невысок удельный вес пациентов пожилого (12,0 и 17,9 %) и старческого (11,1 и 3,3 %, соответственно) возраста, которые считают квалификацию врачей при лечении АГ недостаточной; так, женщины старческого возраста (с большим стажем АГ, у которых установился тесный контакт с медицинскими работниками поликлиники) достоверно реже считают недостаточной квалификацию врачей, чем женщины пожилого возраста ($p=0,005$).

Выводы

Таким образом, проведенное нами социологическое исследование пациентов с артериальной гипертензией показало, что большое число лиц пожилого и старческого возраста проживает отдельно от детей и внуков, высок удельный вес (48,5 % и 71 %) вдовствующих женщин, а это негативно влияет на течение артериальной гипертензии и ухудшает ее прогноз. Жилищные условия у пациентов обеих групп удовлетворительные, однако среди мужчин пожилого возраста преобладают малообеспеченные в связи с их выходом на пенсию, слабой финансовой помощью детей и внуков (32,8 %) и необходимостью самостоятельно нести семейное бремя расходов.

Отмечено, что пациенты вызывают «скорую помощь» при повышении САД свыше 190 мм рт. ст., что является весьма высоким показателем и является фактором риска развития гипертонического криза до приезда бригады «скорой помощи», а в последующем — и других осложнений заболевания: инсульта, инфаркта миокарда, ухудшения прогноза заболевания, повышения инвалидизации пациентов.

График работы поликлиник устраивает до 82,2 % пациентов, однако сроки ожидания приема у врача остаются длительными, а 8 % пациентов вообще не могут попасть на прием к врачу, особенно мужчины старческого возраста. Остаются длительными и сроки ожидания приема в поликлинике с момента назначенного времени приема (от 0,5 до

3 ч). Более половины респондентов считают недостаточным время, отведенное на прием у врача.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости модернизации системы оказания неотложной и амбулаторно-поликлинической помощи лицам пожилого и старческого возраста, страдающим артериальной гипертензией, и создания модели оказания медико-социальной помощи непосредственно для пациентов старших возрастных групп.

Литература

1. Антонова Н. Л. Качество медицинского обслуживания в оценках пациентов // Социол. мед. 2007. № 1. С. 39–41.
2. Артюхов И. П., Капитонов В. Ф., Новиков О. М. Семейная медицина: закономерности формирования здоровья сельских семей (Перспективные когортные исследования). Новосибирск: Наука, 2010.
3. Белоконь О. В. Приоритеты проблем пожилых: мнение экспертов и населения (по результатам опросов 2002–2006 гг.) // Клин. геронтол. 2008. № 4. С. 11–20.
4. Вишняков Н. И., Петрова Н. Г., Балохина С. А. и др. Мнение пациентов как важный критерий качества медицинской помощи // Пробл. управл. здравоохран. 2009. № 2(45). С. 43–45.
5. Зыикова Н. В., Лемехова Н. С., Бурсина Н. Н., Маркевич Ю. Н. К изучению вопроса геронтологии и гериатрии на базе станции скорой медицинской помощи г. Вологды // Врач скор. пом. 2010. № 5. С. 60–64.
6. Морозов П. Н. Оценка пациентами деятельности стационарных лечебно-профилактических учреждений (на примере Клинического центра ММА им. И. М. Сеченова) // Пробл. управл. здравоохран. 2005. № 2. (36) С. 78–83.
7. Набережная Ж. Б., Сердюков А. Г. Анализ удовлетворенности больных медицинской помощью в стационарах // Глав. врач. 2005. № 3. С. 49–53.
8. Петрова Н. Г., Балохина С. А., Мартиросян М. М. и др. Социологические исследования как неотъемлемый инструмент управления на современном этапе // Пробл. управл. здравоохран. 2008. № 4 (41). С. 19–25.
9. Решетников А. В. Социология медицины. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
10. Русинова Н. Л., Панова Л. В., Бурмыкина О. Н. Предикторы удовлетворенности потребителей услугами первичного здравоохранения // Социол. мед. 2006. № 2. С. 24–31.
11. Салеев В. Б. Опыт работы специализированных (гериатрических) бригад скорой медицинской помощи // Врач скор. пом. 2010. № 8. С. 8–12.
12. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
13. Стародубов В. И., Ступак В. С., Филькина О. М. и др. Социологические исследования как индикатор качества медицинской помощи в системе непрерывной профилактики перинатальной патологии // Соц. аспекты здоровья населения. 2012. Т. 26. № 4. С. 1–11.
14. Хабриев Р. У., Серегина И. Ф. О результатах социологического исследования по оценке доступности и качества медицинской помощи населению // Здравоохранение. 2007. № 6. С. 31–43.
15. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 6. С. 45–50.

E. L. Davidov, V. Ph. Kapitonov, E. I. Harkov, Ph. V. Kapitonov, A. A. Popov

**SOCIO-ECONOMIC AND HEALTH ORGANIZATIONAL PROBLEMS OF EMERGENCY
AND OUT-PATIENT CARE FOR ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
(ACCORDING TO THE SOCIOLOGICAL MONITORING)**

Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022;
e-mail: devgenii@bk.ru

The article contains data about the peculiarities of socio-economic and health-organization factors in the rendering emergency and out-patient care for elderly and senile patients with arterial hypertension. The results of study of satisfaction by medical care quality depending on the age and gender of the patients are discussed. A large number of living alone and widowed patients among elderly patients is marked. About half of the respondents in both groups are low-income; among middle-income respondents a low proportion of the elderly is observed. The majority of patients can be admitted to the doctor in the polyclinic no earlier than 2 to 7 days from the moment of entry. The obtained data should be taken into account when forming a model of medical-social care for patients with arterial hypertension in older age groups.

Key words: *arterial hypertension, socio-economic and health-organizational factors, emergency medical care, outpatient care, elderly age*

А. С. Иванов¹, Н. И. Богдашева², В. В. Самсонов¹, А. К. Иорданишвили¹**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС
ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 198013 Санкт-Петербург, Загородный пр., 47; e-mail: vladimirpiter@mail.ru;² Новгородская областная клиническая больница, 173008 Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

В работе проведена оценка медико-социального и психосоматического статуса пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих стоматологическими заболеваниями. Показано, что уровень стоматологической заболеваемости у данного контингента больных довольно высок, а лечение должно производиться при обязательном участии врачей-интернов и с учетом психического здоровья личности.

Ключевые слова: геронтостоматология, люди пожилого и старческого возраста, медико-социальный и психосоматический статус

В настоящее время наблюдается стойкая тенденция увеличения доли людей старших возрастных групп среди населения России [3]. Демографическая ситуация в нашей стране является отражением общемировых демографических процессов: удельный вес людей 60 лет и старше превышает 25–30 %, а ежегодный прирост — 1–1,8 % [6].

В связи с продолжающимся постарением населения особые и наиболее сложные проблемы медицинской помощи будут иметь место именно среди пожилых людей [4, 9]. Это диктует необходимость интегрального подхода к пожилому человеку, так как в старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и число заболеваний внутренних органов у каждого пациента [1, 2, 5, 7, 8, 10]. Для планирования геронтостоматологического обслуживания необходимо оце-

нивать медико-социальный и психический статус пациента, что и вызвало необходимость данного исследования.

Цель исследования — характеристика медико-социального и психосоматического статуса людей пожилого и старческого возраста со стоматологическими заболеваниями, в том числе с переломами нижней челюсти.

Материалы и методы

Материалом исследования были 444 пациента 61–89 лет с разными стоматологическими заболеваниями, распределение по полу и возрасту представлено в *табл. 1*.

Для получения информации об условиях и образе жизни, о самооценке состояния здоровья, об удовлетворенности качеством лечебно-диагностической помощи был проведен опрос пациентов пожилого и старческого возраста при сборе анамнеза врачом-стоматологом или челюстно-лицевым хирургом. Для этого была использована специальная анкета, включающая 26 вопросов. Анкета была анонимной, что позволяло получить объективные ответы на поставленные вопросы. Все вопросы анкеты условно делились на три раздела: 1) условия и образ жизни респондентов; 2) самооценка здоровья и 3) оценка пациентами качества оказанной стоматологической помощи (*табл. 2*).

Для оценки состояния полости рта, а также наличия коморбидной патологии была использована формализованная карта, заполняемая врачом и включающая паспортные данные о пациенте, сведения о состоянии зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта, наличии зубных протезов и нуждаемости в протезировании, а также о наличии хронических общесоматических заболеваний. Параллельно у тех же пациентов было проведено исследование с использованием опросника Бека

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет		
	61–74	75–89	Итого
Мужчины, n (%)	94 (21,2%)	67 (15,1%)	161 (36,3%)
Женщины, n (%)	155 (34,9%)	128 (28,8%)	283 (63,7%)
<i>Всего</i>	249 (56,1%)	195 (43,9%)	444 (100%)

Анкета для опроса

Вопросы, задаваемые респондентам

1.	Ваш пол, возраст, семейное положение, образование, где проживаете, довольны ли жилищными условиями, кем работаете, связана ли работа с вредным производством, курите ли, есть ли дети, каков уровень благосостояния, употребляете ли алкоголь, как Вы питаетесь, чистите ли зубы, часто ли меняете зубную щетку, какой зубной пастой пользуетесь?
2.	Как Вы оцениваете свое здоровье, имеете ли хронические заболевания, с какой частотой посещаете врачей-стоматологов, нуждаетесь ли в настоящее время в стоматологической помощи?
3.	Проходите ли Вы диспансеризацию, где обычно лечитесь, где получаете стоматологические услуги, знаете ли о своих правах на оказание бесплатных стоматологических услуг, должны ли все стоматологические услуги быть бесплатными, улучшилось ли здравоохранение в регионе за последние 5 лет?

(Beck A., 1961) для предварительной оценки депрессии (табл. 3).

Критериями отнесения к разным формам депрессии послужили: субклинические уровни депрессии — 8–10 баллов; клинические уровни депрессии — более 11 баллов.

Результаты и обсуждение

При оценке социального статуса пациентов пожилого и старческого возраста выявлено преобладание женщин в обеих возрастных группах, большинство из которых замужем (44,6 %) или вдовы (35,7 %). Рассматривая структуру образовательного ценза пациентов, установлено, что среди мужчин наиболее характерно наличие высшего и среднего образования в одном статистическом диапазоне, в то время как среди женщин доминантной является группа, имеющая среднее специальное (45,5 %) и высшее (30,4 %) образование. Жилищными условиями удовлетворены в пределах половины опрошенных, отрицательно охарактеризовали свои жилищные условия около $\frac{1}{3}$ респондентов. Большинство опрошенных являются неработающими пенсионерами, однако 4 % мужчин и 25 % женщин продолжают трудиться в качестве

служащих. По отношению к курению респонденты распределились с четко выраженными гендерными особенностями. Так, регулярно курят 25,7 % мужчин и 1,8 % женщин, иногда курят 28,4 % мужчин и 6,6 % женщин, никогда не курили 45,9 % мужчин и 92 % женщин. При оценке отношения к алкоголю выявлено, что не употребляют алкоголь 21 % мужчин и 55 % женщин, редко употребляют в пределах 60 % мужчин и 45 % женщин, злоупотребляют алкоголем 5,5 % мужчин. Оценка уровня благосостояния респондентов показала, что даже на питание не хватает денег у 3,7 % мужчин и 10,7 % женщин, а доля людей, не имеющих проблем с деньгами, не превышает 4 % мужчин и 2 % женщин. При оценке отношения респондентов к гигиене полости рта выявлено, что никогда не чистят зубы 3,7 % мужчин, а два раза в день — 21,3 % мужчин и 36 % женщин. Меняют зубную щетку, когда она пришла в негодность, 45 % мужчин и 57,3 % женщин.

Таким образом, в ходе исследования установлен ряд статистических закономерностей, указывающих на низкий уровень жизни людей пожилого и старческого возраста, а также неудовлетворительный уход за полостью рта, что должно опре-

Опросник для предварительной диагностики депрессии

Вопросы	Да	Нет
Чувствуете ли Вы подавленность, угнетение, тоску?		
Утратили ли Вы способность испытывать удовольствие от того, что обычно радовало?		
Испытываете ли Вы вину перед другими?		
Бывают ли у Вас мысли о смерти или о том, что жизнь больше не имеет для Вас ценности?		
Испытываете ли Вы затруднения при сосредоточении внимания и принятии решений?		
Часто ли Вы становитесь беспокойными или, напротив, чувствуете общую заторможенность?		
Страдаете ли Вы бессонницей или спите больше обычного?		
Отмечаете ли Вы снижение или повышение аппетита и/или массы тела?		
Итого		

делять тактику ведения таких больных врачом-стоматологом на современном этапе.

При характеристике самооценки респондентами своего здоровья оценивали два аспекта — соматическое и стоматологическое здоровье. Состояние здоровья как отличное оценили лишь 1,8 % мужчин, а плохое — 14,7 % мужчин и 13,5 % женщин. На вопрос анкеты «Посещаете ли Вы врачей-стоматологов?» дали отрицательный ответ 12,8 % мужчин и 8,9 % женщин, по мере необходимости — по 66 % мужчин и женщин. Наличие у них хронической соматической патологии отметили больше половины респондентов, чаще всего пациенты пожилого и старческого возраста отмечали наличие у них болезней костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. При стоматологическом обследовании таких пациентов выявлено, что в санации нуждались 31,2 % мужчин и 26,8 % женщин. 45,9 % мужчин и 35,7 % женщин нуждались в протезировании и 12,8 % мужчин и 12,5 % женщин — в помощи пародонтолога.

Таким образом, структура оказания стоматологической помощи пациентам старших возрастных групп должна быть ориентирована на пародонтологические услуги и зубное протезирование, а также обязательное привлечение в лечебный процесс врачей-интернов.

Оценивая качество стоматологической помощи, основная масса пациентов пожилого и старческого возраста дают критическую оценку уровню медицинского обслуживания в муниципальных стоматологических учреждениях, и лишь $\frac{1}{3}$ из них готовы оплачивать стоматологические услуги.

Анализ психического статуса геронтостоматологических больных показал, что легкий уровень депрессии составляет среди мужчин 33,5 %, среди женщин — 43,3 %; средний показатель клинической формы депрессии равен среди мужчин 8,9 %,

среди женщин — 10,8 %. Легкий уровень депрессии среди мужчин наиболее выражен в возрастной группе 70 лет и старше. Среди женщин отмечен значительный рост легкого уровня депрессии в постперименопаузном периоде с максимумом значения, равного 70 %, приходящегося на возрастную группу 70 лет и старше.

Таким образом, можно отметить наличие высокого уровня депрессии среди пациентов пожилого и старческого возраста, что обуславливает необходимость целенаправленных медико-организационных мер, а также лечение стоматологических заболеваний с учетом психогенного компонента.

Литература

1. Алимский А. В. Обеспечение ортопедической стоматологической помощью лиц преклонного возраста с полным отсутствием зубов // Стоматология для всех. 2001. № 1. С. 31–35.
2. Борисова Е. Н. Социальные и клинические аспекты заболеваний пародонта у людей пожилого возраста // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. № 2. С. 31–36.
3. Медик В. А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина, 2003.
4. Ольховская Е. Б. Некоторые аспекты современной геронтостоматологии (обзор литературы) // Стоматология для всех. 2003. № 1. С. 5–8.
5. Семенова Н. Д., Кудрявая Н. В., Журули Н. Б. Психологические исследования в стоматологии // Стоматология. 1999. Т. 78. № 6. С. 57–64.
6. Штейнхаген-Тиссен Е. Пожилые пациенты // Квинт-эссенция. 2000. № 2. С. 47.
7. Chalmers J. M. Oral health promotion for our ageing Australian population // Aust. Dent. J. 2003. Vol. 48. № 1. P. 2–9.
8. Fried T. R., Van Doorn C., O'Leary J. R. et al. Older persons' preferences for home vs. hospital care in the treatment of acute illness // Arch. intern. Med. 2000. № 160. P. 1501–1505.
9. Lindquist F. J., Ettinger R. L. The complexities involved with managing the care of an elderly patient // J. Amer. Dent. Ass. 2003. Vol. 134. № 5. P. 593–600.
10. Unimo M., Nagao M. Systemic diseases in elderly dental patients // Int. Dent. J. 1993. Vol. 43. № 3. P. 213–218.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 714–716

A. S. Ivanov¹, N. I. Bogdasheva², V. V. Samsonov¹, A. K. Iordanishvili¹

MEDICO-SOCIAL AND PSYCHOSOMATIC STATUS OF GERONTOSTOMATOLOGIC PATIENTS

¹ Military Medical Academy, 47 Zagorodny pr., St. Petersburg 198013; e-mail: vladimirpiter@mail.ru;

² Novgorod Regional Clinical Hospital, 14 ul. Pavla Levitta, V. Novgorod, 173008

Assessment of medico-social and psychosomatic status of patients of the advanced and senile age having dental diseases was carried out. The results of the study show that the level of stomatological morbidity in this contingent of patients is rather high, and the treatment must be carried out with obligatory participation of doctors-interns and taking into account mental health of a person.

Key words: gerontostomatology, people of advanced and senile age, medico-social and psychosomatic status

Е. С. Введенская

ОБЪЕМ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ, В ПОСЛЕДНИЙ ГОД ЖИЗНИ

Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
603005 Нижний Новгород, ул. Минина, 20Е; e-mail: evveden@yandex.ru

Был изучен объем оказанной амбулаторно-поликлинической помощи больным со злокачественными новообразованиями 4-й клинической группы старше трудоспособного возраста в последний год жизни, в том числе в последний месяц, а также среднее число умерших на дому больных из числа обслуживаемых одним участковым врачом-терапевтом в год. Как выяснилось, объем фактически оказанной амбулаторно-поликлинической помощи при низком уровне госпитализации в последний год жизни недостаточен. Более половины всех амбулаторно-поликлинических посещений больным в течение последнего года осуществляется в последний месяц жизни больных, что с учетом тяжести и особенностей этого периода болезни требует разработки специального «протокола мероприятий» при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим больным в конце жизни (хосписной помощи). При формировании системы паллиативной медицинской помощи целесообразно уделять внимание не только созданию стационарных отделений или центров, но и сделать доступной качественную хосписную помощь больным на дому — на уровне первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: паллиативная помощь в конце жизни, хосписная помощь, организация помощи инкурабельным больным старше трудоспособного возраста на дому, злокачественные новообразования

Профилактика, лечение, реабилитация и оказание паллиативной помощи больным с диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) в наши дни — одна из самых важных медицинских и социальных проблем. ЗНО заняли особое место среди заболеваний человека и являются второй по частоте причиной смерти, уступая первенство только болезням системы кровообращения. Самый высокий уровень смертности от рака в Европе наблюдается в настоящее время в Венгрии, России и на Украине. По прогнозам ВОЗ, в случае сохранения нынешних тенденций, к 2030 г. смертность больных со ЗНО может возрасти до 17 млн в год. Среди пациентов с диагнозом ЗНО $\frac{2}{3}$ составляют лица старше 65 лет. Максимальный уровень

совокупной онкологической заболеваемости в популяции России отмечается в возрастной группе 75–79 лет за счет ведущих локализаций (1515,9 на 100 000 населения соответствующего возраста) [5].

В 2012 г. в возрастной структуре населения Нижегородской области доля лиц старше трудоспособного возраста (СТВ) составила 25,4%. В 23 районах области этот показатель превысил 25%, а в шести районах — более 30%.

Онкологическая заболеваемость лиц СТВ по области (1155,7 на 100 000 населения соответствующего возраста) почти в 6 раз выше, чем среди населения трудоспособного возраста (197,2). Частота ЗНО у мужчин (1861,5 на 100 000 мужского населения СТВ) в 2 раза выше, чем у женщин (902,2 на 100 000 женского населения соответствующего возраста) [4].

В Нижегородской области ежегодно увеличивается число случаев впервые в жизни выявленных ЗНО. В 2011 г. показатель первичной заболеваемости ЗНО составил 420,33 и превысил одноименный показатель по РФ (365,4) на 54,93 на 100 000 населения. Показатель распространенности в 2011 г. среди лиц СТВ составил 7 967 случаев на 100 000 лиц соответствующего возраста (2546,8 на 100 000 населения в Нижегородской области и 2029,0 на 100 000 населения в целом по России) [4, 5].

Уровень смертности от ЗНО остается стабильно высоким и составлял в 2011 г. 224,4 случая на 100 000 населения (в 2010 г. — 227,2 по области и 201,90 на 100 000 населения по РФ). При наметившейся тенденции к снижению остаются высокими показатели запущенности (19,51% по области и 21,30% по РФ) и одногодичной летальности (34,41% в 2011 г.; 34,79% по области и 29,9% по РФ в 2010 г.) [5, 6].

Следует отметить, что на фоне роста общего числа больных, умерших на дому от всех причин

(с 55,67 % в 2009 г. до 73,68 % в 2011 г.), растет и число умерших на дому больных, основной причиной смерти которых явилось ЗНО. Доля умерших на дому лиц СТВ от всех причин составила 89,98 %, доля умерших на дому от ЗНО — 85,16 % [1, 2].

В настоящее время все большему числу больных позволяют уходить из жизни дома не только потому, что они хотят этого, но и потому, что получение специализированной паллиативной помощи в учреждениях здравоохранения связано со многими сложностями, прежде всего это касается больных пожилого и старческого возраста. Боль и другие физические страдания, беспомощность, одиночество и социальная изоляция — таковы, зачастую, повседневные реалии финального периода жизни.

Несмотря на существующие программы социального обеспечения, истинные нужды людей преклонного возраста — облегчение состояния в болезни, чувство приобщенности к жизни и внимание окружающих, а также определенная степень автономии — очень часто не принимаются во внимание.

Целью исследования было изучение объемов и места оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи больным, умершим от ЗНО на дому, в последний год жизни.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ 268 амбулаторных карт (форма № 025/у-04) больных, умерших от ЗНО на дому в течение года, находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов городских поликлиник. Исследуемую группу составили пациенты с диагнозом ЗНО 4-й клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75 % больных. Лица СТВ составили 85,16 % от числа всех вошедших в исследование. В группе 70 лет и старше женщин было больше в 1,5 раза, в группе 80 лет и старше — в 2,12 раза, мужчин было больше в 2,17 раза в возрастной группе 60–69 лет. В нашем исследовании число лиц СТВ превышало число лиц трудоспособного возраста в 5,7 раза.

Медицинскую помощь больные получали преимущественно в территориальных поликлиниках по месту жительства, а также в специализированных медицинских учреждениях муниципальной системы здравоохранения. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья пациентов осуществляли участковые врачи-терапевты с привлечением консультантов — узких специалистов поликлиники, городских больниц и областного онкологического диспансера.

Был изучен объем оказанной амбулаторно-поликлинической помощи (число посещений поликлиники и число посещений на дому) в расчете на одного больного в среднем в год, а также в последний месяц жизни.

Результаты и обсуждение

В среднем в течение года одним больным было осуществлено $4,28 \pm 0,165^*$ посещения поликлиники; среднее число посещений на дому составило $6,08 \pm 0,198$. Среднее число посещений на дому существенно больше (в 1,4 раза) среднего числа посещений поликлиники (в основном, за счет женщин: 6,87 посещения поликлиники и 3,51 на дому — в 1,9 раза, рис. 1).

Среднее число посещений на дому статистически значимо ($p < 0,01$) больше, чем число посещений поликлиники $t \geq 3$. Больше посещений на дому (в 1,9 раза) было сделано к женщинам (см. рис. 1).

Среднее число посещений поликлиники и на дому составило суммарно $10,36 \pm 0,185$ без существенной разницы по полу (женщин $10,32 \pm 0,189$ и $10,38 \pm 0,181$ мужчин) на одного больного в течение года ($p > 0,05$). Рассчитанный по данной выборке 99 % доверительный интервал — $10,36 \pm 0,48$ или $9,88 - 10,84$.

Отдельно было рассчитано число посещений поликлиники и число посещений на дому в расчете в среднем на одного больного в течение последнего месяца жизни, так как именно этот период характеризуется прогрессивным ухудшением состояния больных и знаменует начало терминального периода, что подтверждается значительным ростом числа посещений. Среднее число посещений поликлиники в указанный период составило $1,72 \pm 0,196$ (у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин); среднее число посещений на дому — $4,31 \pm 0,201$; суммарно $6,03 \pm 0,199$ на одного больного в месяц (см. рис. 1).

Показатель числа посещений больного на дому в 2,5 раза больше, чем показатель числа посещений поликлиники. Важно отметить, что объем оказанной помощи в последний месяц жизни составил более половины (0,58) всего объема, оказанного в течение года (0,63 у мужчин и 0,49 у женщин), рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют и о том, что посещения больных на дому в последний месяц их жизни (0,71) составляют большую долю (доля посещений поликлиники 0,40, см. рис. 2). Это справедливо как для мужчин (0,74), так и женщин

* Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего значения.

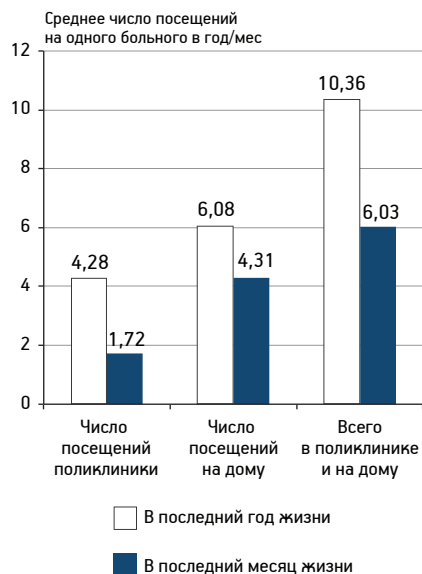


Рис. 1. Среднее число посещений поликлиник, на дому и суммарно больных, умерших от злокачественных новообразований на дому в 2009–2010 гг., в течение последнего года и последнего месяца жизни (на одного больного в год/месяц)

(0,52). Именно в последний месяц жизни (по данным некоторых авторов — 1,5–2 мес) происходит прогрессивное ухудшение состояния больных со ЗНО, и это самый тяжелый период для пациентов и их близких. Он имеет многогранное значение, особый смысл как для больного, так и для его семьи. Это как раз подтверждается ростом потребности в медицинской помощи и значительным ростом числа посещений (см. рис. 1). Поэтому в этот период имеет большее значение содержание и качество оказываемой медицинской помощи, которое, прежде всего, зависит от знаний и навыков общения, которыми обладает врач.

Как показало наше предыдущее исследование, у больных со ЗНО, умерших на дому, в течение последнего года жизни высока распространенность тягостных проявлений болезни [3].

В течение года больные получали амбулаторно-консультативную медицинскую помощь в специализированных медицинских организациях, в том числе в областном онкологическом диспансере, в объеме 0,78 консультации в расчете на одного больного.

Используя информацию о числе умерших на дому от всех причин в 2012 г., в том числе и от ЗНО, полученную из всех территориальных поликлиник Нижнего Новгорода, было определено число умерших на дому больных в среднем на одного участкового врача-терапевта в год. В расчете на штатную должность это число составило в

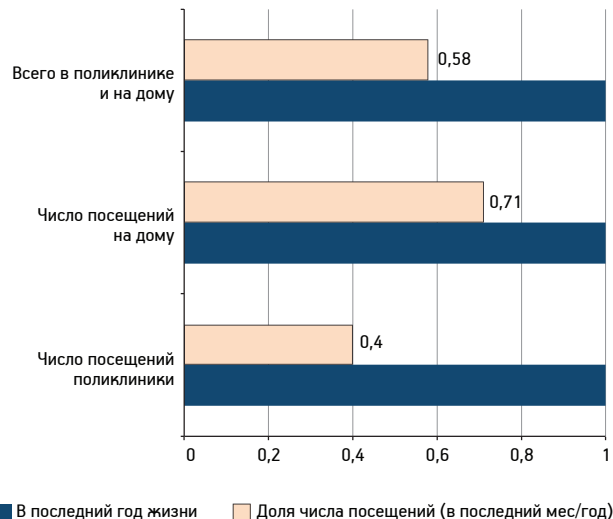


Рис. 2. Доля числа посещений (поликлиники и на дому) относительно среднегодовых аналогичных показателей на одного больного (больные, умершие от злокачественных новообразований на дому)

среднем 14,75 больного, а на одну фактически занятую ставку — 18,02 больного в год.

Число больных, умерших от ЗНО, на одну штатную должность участкового врача-терапевта составило в среднем 3,84 и на фактически занятую должность — 4,69 больного в год (рис. 3).

Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы. Объем амбулаторно-поликлинической помощи, оказанной в поликлиниках по месту жительства больным старше трудоспособного возраста со злокачественными новообразованиями 4-й клинической группы в течение последнего года жизни при низком уровне госпитализации (в среднем 0,69 госпитализации в год), недостаточен. Показатель амбулаторно-поликлинического обслуживания в среднем в расчете на одного больного в последний год жизни составляет $10,36 \pm 0,48$ посещения в год, что лишь приближается к уровню числа посещений таких больных для диспансерного наблюдения (не требуется симптоматической терапии), утвержденного областным стандартом (12 в год)*.

Объем амбулаторно-поликлинической помощи на дому превышает объем помощи в поликлинике как в течение года (в 1,4 раза), так и в последний месяц жизни (в 1,9 раза).

* Стандарты оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи взрослому населению Нижегородской области. Утверждены приказом МЗ Нижегородской области от 12.11.2007 г. № 34-ОСН.

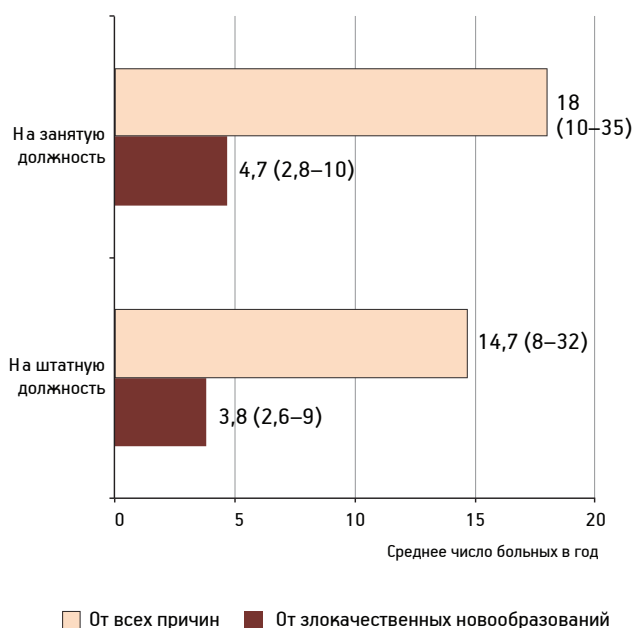


Рис. 3. Среднее число больных, умерших от всех причин и от злокачественных новообразований на дому, на одну штатную и занятую должности участкового врача-терапевта в городских поликлиниках

Более половины объема (0,58) всех посещений (в поликлинике и на дому) в течение последнего года жизни осуществляется в последний месяц с преобладанием доли посещений на дому (0,71).

В последний месяц жизни имеет большее значение не число посещений, а их содержание и качество оказываемой паллиативной медицинской помощи, которое, прежде всего, зависит от знаний и коммуникативных навыков врача. В связи с этим, необходима разработка специального протокола ведения больного со злокачественным новообразованием 4-й клинической группы в последний месяц жизни с учетом этих особенностей, или протокола мероприятий оказания «паллиативной медицин-

ской помощи больным со злокачественными новообразованиями в конце жизни».

Результаты исследования могут быть использованы для планирования объемов паллиативной медицинской помощи в конце жизни, или хосписной помощи, и для разработки соответствующих стандартов.

Хотя число больных, умерших от злокачественных новообразований в течение года, составляет на одну штатную должность участкового врача-терапевта в среднем 3,84 и на фактически занятую должность — 4,69 больного в год (число умерших от всех причин, соответственно, 14,75 и 18,02 больного в год), необходимо обучение врачей первичного звена здравоохранения основам паллиативной помощи на кафедрах вузов, где имеется опыт преподавания данной дисциплины.

Литература

1. Введенская Е. С., Варенова Л. Е. Комплексный подход при выборе оптимальной организационной формы паллиативной помощи в конце жизни. Современные проблемы социально-демографического развития. М.: Перо, 2012. С. 56–72.
2. Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф., Введенская И. И. К вопросу о необходимости совершенствования организации медицинской помощи населению старше трудоспособного возраста (на примере Нижегородской области) // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 2. С. 305–310.
3. Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф., Введенская И. И. Проблемы организации паллиативной помощи incurable онкологическим больным пожилого возраста // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 190–194.
4. Герiatricкая помощь населению Нижегородской области: Инф.-метод. материалы / Под ред. В. А. Артемина, Н. И. Жулиной. Н/Новгород: Нижегород. гериат. центр, 2012. С. 8.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2013.
6. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2011 год. Министерство здравоохранения Нижегородской области. Н/Новгород: Мед. информ.-аналит. центр, 2012.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 717–720

E. S. Vvedenskaia

OUTPATIENT CARE FOR ELDERLY CANCER PATIENTS DURING THE LAST YEAR OF LIFE

Nizhny Novgorod Regional Center for AIDS Control, 20E ul. Minina, Nizhny Novgorod 603005;

e-mail: evveden@yandex.ru

The scope of medical care provided for the 4th clinical group elderly cancer patients in the city outpatient units both in clinics and at home during the last year including the last month of life as well as the number of patients who died at home on average per district doctor per year were studied. As it turned out, the scope of outpatient care provided in the community (alongside with the low level of inpatient admissions) is not sufficient. More than half of all visits during the last year are made in the last month of patients' life. Due to great burden and special meaning of this period of disease the development of a special protocol «palliative care for cancer patients at the end of life» is required. Outpatient care takes an important place in palliative care for the elderly therefore while setting up a regional palliative care system it is advisable to pay attention not only to inpatient units establishment but also develop palliative care provision at the primary medical care level.

Key words: palliative care, end-of-life care, home care provision for incurable elderly patients, cancer

*Е. В. Шайдаков¹, В. Х. Хавинсон², В. Л. Булатов^{1, 2}, И. Н. Сонькин³,
Д. А. Росуховский^{1, 4}, Е. А. Илюхин⁵, А. Г. Григорян¹, О. И. Царёв¹*

ЭНДОВЕНОЗНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ОБЛИТЕРАЦИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ФЛЕБЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», 195271 Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27;

⁴ Лечебно-диагностический центр «Аксон», 188800 Выборг, ул. Приморская, 43; e-mail: rosukhovski@gmail.com;

⁵ Клиника «Медальп», 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 54

В доступной литературе сравнительные данные об эффективности и безопасности эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) и традиционной флебэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста нами не найдены. По результатам нашего исследования, у пациентов старших возрастных групп после ЭВЛО в сравнении с комбинированной флебэктомией существенно менее выражен болевой синдром, ниже частота развития экхимозов площадью более 100 см² и дистального тромбоза глубоких вен. В изучаемых группах нет существенных различий в частоте развития инфекционных осложнений после вмешательства. ЭВЛО и флебэктомия одинаково надежно устраняют патологический рефлюкс большой подкожной вены на сроке наблюдения 1 год. У пациентов пожилого и старческого возраста после ЭВЛО существенно сокращается время возвращения к повседневной активности в сравнении с комбинированной флебэктомией.

Ключевые слова: эндовенозная лазерная облитерация, флебэктомия, варикозная болезнь, пожилой и старческий возраст

С возрастом заметно увеличивается частота выявления варикозного расширения вен нижних конечностей и хронической венозной недостаточности. Распространенность хронических заболеваний вен у женщин пожилого и старческого возраста в пять раз выше, чем у молодых пациенток, — 56 и 11 %, соответственно [12], у мужчин — в 4 раза (40 и 13 %) [20]. Доля пациентов с трофическими расстройствами в зрелом возрасте составляет всего 1,8 %, тогда как после 70 лет этот показатель достигает 20 % [7].

Задачи лечения хронических заболеваний вен у пациентов старших возрастных групп направлены не только на улучшение качества жизни за счет

уменьшения симптомов хронической венозной недостаточности, но и, что наиболее важно, на профилактику осложнений. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) экспоненциально увеличивается с возрастом [16], относительный риск (ОР) ТГВ в популяции возрастает на 1,9 на каждые 10 лет [5]. Также отмечается повышение частоты венозных тромбозоэмболических осложнений (ВТЭО) от 0,5 % в возрасте до 50 лет до 10,7 % в возрасте до 80 лет [13].

У пациентов старших возрастных групп изолированная патология венозной системы встречается достаточно редко. Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми являются ИБС, артериальная гипертензия (АГ), ХОБЛ, сахарный диабет, цереброваскулярная болезнь и т. д. Многие пожилые пациенты категорически отказываются от хирургического лечения. Среди аргументов — боязнь анестезии и операции, негативное отношение к предполагаемой длительной реабилитации после вмешательства, недоверие к возможности устранения заболевания, которое, как правило, уже длительно существует [2]. Все это обуславливает повышенные требования к применяемым методам лечения хронических заболеваний вен. Пациентам старших возрастных групп показаны щадящие малотравматичные методики с ранней послеоперационной активизацией [1, 3]. Одним из альтернативных флебэктомии способов устранения патологических венозных рефлюксов при варикозной болезни является эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО). По данным метаанализа от 2012 г., частота клинического рецидива после ЭВЛО и

Распределение исследуемых пациентов по полу и возрасту, критерий Фишера ($p=0,26$)

Исследуемая группа	Пол	Возраст, лет				Всего	
		60–74		75–90		абс. число	%
		абс. число	%	абс. число	%		
S	Ж	62	57,9	8	7,5	107	100
	М	36	33,7	1	0,9		
L	Ж	67	57,3	3	2,6	117	100
	М	43	36,7	4	3,4		

радиочастотной облитерации не имеет значимых различий в сравнении с результатами классического хирургического лечения: объединённое значение ОР для ЭВЛО и радиочастотной облитерации по отношению к хирургическому лечению — 1,3 при доверительном интервале (ДИ) 95%. Вместе с тем, ЭВЛО имеет преимущества перед классической флебэктомией в более низких значениях ОР раневых инфекций (ОР=0,3 при 95% ДИ), гематом (ОР=0,5 при 95% ДИ) [17–19]. У пациентов старших возрастных групп сравнительные данные по эффективности и безопасности ЭВЛО и классической флебэктомии нами не выявлены. Цель — сопоставление клинических и анатомических результатов ЭВЛО с длиной волны 1470 или 1560 нм и классической флебэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста на сроке наблюдения в 1 год.

Материалы и методы

Тип исследования — ретроспективное многоцентровое сравнительное наблюдение. На базе пяти специализированных флебологических клиник Санкт-Петербурга и Ленинградской области пролечены 224 пациента пожилого и старческого возраста с варикозной болезнью. Период включения в анализ — с января 2010 по февраль 2012 г.

Таблица 2

Стратификация пациентов по классу хронического заболевания вен согласно классификации CEAP, критерий χ^2

Клинический класс	Группа S	Группа L	p
C2	107	117	–
C3	71	85	0,31
C4a	32	39	0,3
C4b	17	20	0,8

Критерии включения: наличие документации, соответствующей заданным критериям оценки. Варикозное расширение вен в бассейне большой подкожной вены, классы C2, C3, C4 по CEAP [11]. **Критерии исключения:** пациенты с компенсированным системным заболеванием, представляющим постоянную угрозу жизни (IV класс физического состояния пациента согласно классификации Американской ассоциации анестезиологов, ASA) [10, 14]; текущий злокачественный процесс; тромбоз любой локализации в анамнезе; доказанная тромбофилия; проведение вмешательства одновременно на двух нижних конечностях; ранее перенесенное хирургическое вмешательство в бассейне целевой вены; мини-флебэктомия на бедре; отсутствие окклюзии магистральной вены после ЭВЛО в 1-е сутки; максимальный приустьевой диаметр большой подкожной вены, измеренный на протяжении 3 см от сафено-фemorального соустья более 1,2 см; экстрафасциальное расположение большой подкожной вены на бедре.

За счет критерия включения по классификации CEAP обеспечена стратификация пациентов по классу хронических заболеваний вен. Исследуемые разделены на две группы: L — 117 пациентов, которым выполнена ЭВЛО диодным лазером с длиной волны 1470 нм или 1560 нм одного производителя; S — 107 пациентов, которым выполнена классическая флебэктомия.

Между исследуемыми группами достоверных различий по полу и возрасту нет ($p=0,26$). Распределение пациентов по демографическим характеристикам представлено в табл. 1.

Предоперационное обследование. Верификацию диагноза заболевания вен проводили на первичном осмотре с использованием УЗДС ЛП [8, 9]. Стратификация пациентов согласно международной классификации хронических заболеваний вен CEAP [11] представлена в табл. 2. Статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю нет.

Структура сопутствующей патологии в исследуемых группах, критерий χ^2

Сопутствующая патология	Группа S		Группа L		p
	абс. число	%	абс. число	%	
ИБС	84	79	95	81	0,62
Гипертоническая болезнь	83	78	85	73	0,4
Мерцательная аритмия	6	6	13	11	0,14
Цереброваскулярная болезнь	54	50	62	53	0,7
Язвенная болезнь	16	15	14	12	0,51
ХОБЛ	21	20	20	17	0,62
Сахарный диабет	21	20	27	23	0,53
Хронический запор	37	35	32	27	0,24
Хронический геморрой	25	23	29	25	0,8
Ожирение III степени	9	8	13	11	0,5
Хроническая ишемия нижних конечностей	4	4	7	6	0,44
Деформирующий артроз	10	9	10	9	0,83

Таблица 4

Распределение пациентов согласно классификации физического состояния по ASA

Класс по ASA	S	L	Всего
I	21	19	40
II	79	85	164
III	7	13	20
<i>Всего</i>	107	117	224

По поводу сопутствующих заболеваний после сбора жалоб, анамнеза и физикального осмотра, дополнительное обследование назначали индивидуально. По частоте сопутствующей патологии достоверных межгрупповых различий нет (табл. 3).

Одновременное сочетание нескольких сопутствующих заболеваний встречалось у всех больных без достоверных межгрупповых различий (критерий U Манна–Уитни, $\rho=0,956$).

По ИМТ, согласно рекомендации ВОЗ от 1997 г., исследуемые группы сравнимы: в группе S медиана (Me)=32,1, в группе L $Me=31,3$ при $\rho=0,87$ (критерий U Манна–Уитни).

Оценку физического состояния пациента перед вмешательством проводили согласно классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [10, 14]. По данному критерию статистически значимых различий в исследуемых группах нет: $\rho=0,43$, критерий χ^2 (табл. 4).

Особенности анестезии. Выбор метода интраоперационной анестезии был связан с соматическим статусом пациента, предполагаемым объемом и травматичностью вмешательства. Применяли современные методики местной, регионарной и общей анестезии. В качестве анестетика для местной анестезии применяли *S. Naropini* 0,05% или *S. Lidocaini* 0,1%. Местное обезболивание в зоне мини-флебэктомии выполняли по методике тугого ползучего инфильтрата. Тумесцентную анестезию большой подкожной вены производили под контролем УЗИ в объеме 10,0 мл на 1 см длины вены. Регионарное обезболивание проводили по методике спинномозговой анестезии раствором маркаина

0,5% в объеме 2–2,5 мл. Внутривенное обезболивание выполняли на спонтанном дыхании или с ИВЛ. Седацию осуществляли раствором пропофола 1–2 мг/кг или мидазолама в дозе 0,1 мг/кг. Интраоперационная анальгезия фентанилом в дозе 1–1,5 мкг/кг. Всем пациентам проводили мониторинг гемодинамики с помощью кардиомонитора и пульсоксиметра с регулярным неинвазивным измерением АД, ЭКГ-мониторинг в стандартных отведениях.

Частота применения разных видов анестезиологического пособия в исследуемых группах достоверно различна. В группе S большинство пациентов (60,7%) прооперированы под регионарным обезболиванием, в группе L почти все операции выполнены под местной анестезией (88,9%), табл. 5.

Описание вмешательства. Перед любым видом вмешательства производили накожную маркировку несостоятельных подкожных вен под УЗИ-контролем. *Группа L.* Место пункции большой подкожной вены определяли в верхней трети голени. Конец оптоволоконка позиционировали в 0,5–

Таблица 5

Анестезиологическое пособие в исследуемых группах, $p < 0,05$ (критерий χ^2)

Анестезия	Группа S		Группа L	
	абс. число	%	абс. число	%
Местная	11	10,3	104	88,9
Регионарная	65	60,7	7	6
Общая	31	29	6	5,1
<i>Всего</i>	107	100	117	100

1,0 см дистальнее сафено-фemorального соустья. Режим лазерной облитерации: продолжительность импульса/интервала — 1 000мс/10 мс. Мощность лазерного излучения составила 8–12 Вт. Скорость мануальной экстракции оптоволоконна 0,1–0,2 см/с. Расчетная линейная плотность энергии составила 60–90 Дж/см. Длина волны — 1 470 или 1 560 нм. Во всех случаях использовали одноразовые зачищенные в дистальной части световоды с торцевой эмиссией без применения устройств центровки. *Группа S.* Классическую флебэктомию выполняли по методике инвагинационного короткого стриппинга большой подкожной вены на бедре (до проксимальной трети голени). Для обработки сафено-фemorального соустья применяли паховый доступ, использовали жесткий стриппер Oesch. Оба вида вмешательства у всех пациентов дополняли удалением варикозно измененных подкожных притоков с помощью крючков Oesch.

После операции на конечность накладывали бандаж с валиком для эксцентрической компрессии в области вмешательства. Всем пациентам проводили эластическую компрессию медицинским трикотажем 2-го класса стандарта RAL-GZ 387. Круглосуточную компрессию осуществляли первые 24 ч, дневную — 2–4 нед.

В первые сутки после операции при наличии болевого синдрома назначали парацетамол в дозировке 500 мг до 2 раз в сутки или ибупрофен — 400 мг до 3 раз в сутки.

Во всех случаях оценивали риск ВТЭО и проводили соответствующую фармакопрофилактику в соответствии с Российскими рекомендациями от 2010 г. [4]. Назначали препараты ряда низкомолекулярных гепаринов (Фраксипарин или Клексан) в профилактической дозе подкожно один раз в сутки в течение 1–14 дней после операции. 6 пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий принимали варфарин с целевым значением МНО 2–3. У двух пациентов в группе S варфарин отменен за 3 дня до вмешательства. Профилактику

ТГВ проводили Фраксипарином в лечебной дозе начиная с интраоперационного введения, далее переходили на варфарин с 3-х суток под контролем МНО.

Оценка результатов, статистический анализ данных. Контрольные осмотры с УЗДС выполнены в сроки 48 ч, 10 сут, 1–3 мес и 1 год после операции. Сравнение уровня боли за 1-е сутки после операции в проекции большой подкожной вены на бедре проводили по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (0 — отсутствие боли, 10 — нестерпимая боль), для межгруппового сравнения применен критерий U Манна–Уитни. Наличие экхимозов более 100 см² в проекции большой подкожной вены на бедре регистрировали на 1-е сутки после вмешательства с использованием размеченной прозрачной полиэтиленовой пленки с клеткой в 1 см², критерий χ^2 . Нагноение послеоперационных ран регистрировали в любой локализации на бедре и голени. Для межгруппового сравнения применен метод отношения шансов (ОШ). ТГВ верифицирован данными УЗДС, метод — ОШ; технический (анатомический) результат вмешательства оценивали по наличию реканализации целевой вены в группе L или выявлению ее резидуальных фрагментов в группе S, метод — ОШ. Время возвращения к повседневной активности оценивали по субъективному ощущению пациента (критерий U Манна–Уитни).

Для расчетов использован математико-статистический пакет прикладных программ KNIME (The Konstanz Information Miner), KNIME Desktop, версия 2.6.0 [6, 15]. Оценка достаточности выборки проведена по точке сравнения «время возвращения к повседневной активности». Расчеты произведены при ошибке первого рода 0,05 по методике, изложенной Y. D. Zhao 2008 г. [21].

Результаты и обсуждение

Технический (анатомический) результат вмешательства. На сроке наблюдения в 1 год развитие реканализации в группе L составило 2,3 %, резидуальные фрагменты магистральных подкожных вен в группе S выявлены у 5,6 % (ОШ=2,2 при ДИ 95 % 0,54–11,26).

Побочные эффекты и осложнения вмешательства. Медиана (Me) уровня боли в бедренном сегменте в 1-е сутки после операции в группе L составила 2,0, что достоверно меньше, чем в группе S, где Me=4,0 ($p < 0,05$). Показатели уровня боли представлены на рис. 1.

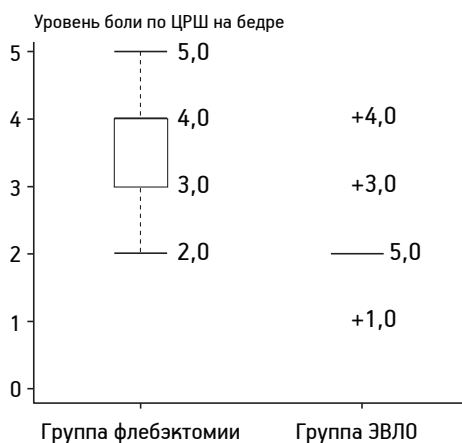


Рис. 1. Показатели уровня боли в бедренном сегменте после эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) и флебэктомии в 1-е сутки после операции по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале

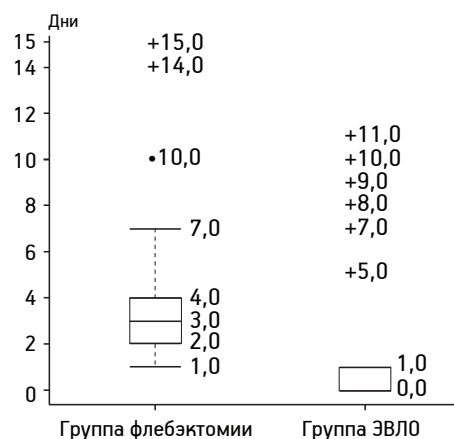


Рис. 2. Показатели времени возвращения к повседневной жизнедеятельности после эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) и флебэктомии

Частота возникновения экхимозов на бедре в проекции большой подкожной вены более 100 см² в группе L составила 6,8 %, что достоверно ниже, чем в группе S — 17,8 % (ОШ=2,9 при ДИ 95 % 1,24–7,4). Дополнительных назначений по данному побочному эффекту не было.

Частота инфекционных осложнений в группах L и S составила 0,8 и 4,7 %, соответственно, на данной выборке статистически значимых межгрупповых различий не выявлено, однако имеется тенденция к более частым инфекционным осложнениям после комбинированной флебэктомии (ОШ 5,09 при ДИ 95 % 0,77–136,3). На 3–5-е сутки после вмешательства у одного пациента в группе ЭВЛО и у двух — в группе флебэктомии послеоперационный период осложнен образованием абсцесса в области мини-флебэктомии на медиальной поверхности голени. После снятия первичных швов доступ расширен до 1 см, гнойная полость санирована и дренирована. Заживление раны вторичным натяжением в течение 8–14 дней. В трех случаях в группе флебэктомии на 3-и сутки послеоперационный период осложнен нагноением раны пахового доступа для кроссэктомии. После частичного снятия первичных швов полость санирована, дренирована. Заживление раны в сроки 12–15 дней с применением вторичных наводящих швов. Во всех случаях инфекционных осложнений проводили антибактериальную терапию в течение 10 дней амоксициллина клавулоном в дозе 875/125 мг 2 раза в сут.

Частота дистального ТГВ в группе S (13,1 %) статистически значимо выше, чем в группе L (5,1 %), ОШ=2,73 при ДИ 95 % (1,04–8,12).

Консервативное лечение включало подкожные инъекции Фраксипарина в дозе 0,4 мл каждые 12 ч в течение 1 мес, ибупрофен 400 мг 3 раза в сут в течение 10 дней. У всех пациентов после отмены антикоагулянтной терапии через 1 нед осуществляли контроль D-димера. Во всех случаях результат не выходил за пределы нормы. Компрессионная терапия составляла 2–3 мес.

Время возвращения к повседневной активности. После ЭВЛО медиана времени возвращения к повседневной активности составила один день, что достоверно ниже, чем в группе S, где Me=3 ($p < 0,05$). Исследуемой выборки достаточно для интерпретации результатов на уровне значимости $p = 0,05$ при мощности исследования более 95 % (рис. 2).

ЭВЛО и флебэктомия одинаково надежно устраняют патологический рефлюкс большой подкожной вены на сроке наблюдения 1 год. Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в частоте инфекционных осложнений. Однако прослеживается тенденция к более частым инфекционным осложнениям в группе флебэктомии (ОШ 5,09 при ДИ 95 % 0,77–136,3). При сравнительно одинаковой частоте образования послеоперационного абсцесса области мини-флебэктомии, наличие пахового доступа у пациентов пожилого и старческого возраста, возможно, увеличивает риск нагноения. Учитывая относительно низкую частоту данного осложнения (в группе L=0,8 % и в группе S=4,7 %) и широкий ДИ, для более точных результатов необходимо увеличение выборки.

У пациентов старших возрастных групп подтверждается гипотеза о большей безопасности

ЭВЛО в сравнении с комбинированной флебэктомией. Во-первых, болевые ощущения и частота возникновения экхимозов площадью более 100 см² в проекции большой подкожной вены на бедре в группе L значительно меньше, чем в группе S. Во-вторых, частота возникновения дистального ТГВ в послеоперационном периоде значительно выше в группе флебэктомии (ОШ=2,73 при ДИ 95 % 1,04–8,12). Вместе с тем, методика компрессионной терапии и фармакопрофилактика ТГВ в обеих группах одинакова. Учитывая, что нижняя граница ДИ находится на пограничном уровне относительно единицы, рекомендуется проведение исследования типа случай-контроль или когортного исследования с увеличением исследуемой выборки. Результат данного исследования может служить платформой для расчета необходимого числа наблюдений. Наличие дистального ТГВ, безусловно, является жизнеугрожающим состоянием. Данное осложнение доказывает необходимость УЗ-контроля результатов операции у всех пациентов, особенно в старших возрастных группах, несмотря на проводимую профилактику ТГВ. В-третьих, быстрая реабилитация в группе, где применена ЭВЛО, позволяет пациентам возвращаться к повседневной активности в день операции или на следующий день, в то время как после флебэктомии медиана этого показателя — 3 дня. Следует отметить, что в характеристике участников исследования не найдено статистически значимых различий в демографических показателях, в структуре сопутствующей патологии и в данных оценки состояния пациента по ASA, которые теоретически могли бы исказить результат. В исследуемых группах существенно различалось анестезиологическое пособие. В группе L практически все операции (88,9 %) выполнены под местной анестезией, тогда как в группе S в большинстве случаев применяли регионарную (60,7 %) и общую анестезию (29 %). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности более широкого применения ЭВЛО в лечении варикозной болезни у пациентов старших возрастных групп.

Выводы

Эндовенозная лазерная облитерация и флебэктомия одинаково надежно устраняют патологический рефлюкс большой подкожной вены на сроке наблюдения 1 год.

У пациентов пожилого и старческого возраста эндовенозная лазерная облитерация существенно

сокращает время возвращения к повседневной активности в сравнении с комбинированной флебэктомией.

У пациентов старших возрастных групп после эндовенозной лазерной облитерации в сравнении с комбинированной флебэктомией существенно менее выражен болевой синдром, ниже частота экхимозов более 100 см².

У пациентов старших возрастных групп при эндовенозной лазерной облитерации в сравнении с флебэктомией существенно ниже вероятность развития дистального тромбоза глубоких вен.

В изучаемых группах нет существенных различий в частоте развития инфекционных осложнений после вмешательства.

Коллектив авторов выражает благодарность М.И. Гальченко (кафедра электротехники, электроснабжения, автоматики и информационных технологий Государственного аграрного университета, Санкт-Петербург) за помощь в математико-статистическом анализе данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в определении структуры исследования, при сборе, анализе и интерпретации данных.

Литература

1. Горелик С. Г., Литынский А. В., Поляков П. И. Варикозная болезнь нижних конечностей, особенности у лиц старших возрастных групп // *Фундаментальные исследования*. 2012. Т. 5. № 2. С. 276–280.
2. Золотухин И. А., Богачев В. Ю. Особенности диагностики и лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей у пожилых пациентов // *Consilium medicum*. 2007. Т. 5. № 1. С. 92–95.
3. Роднянский Д. В., Фокин А. А., Агаханян А. Р. Особенности комплексного лечения декомпенсированных стадий хронической венозной недостаточности нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста // *Флебология*. 2008. Т. 2. № 1. С. 31–37.
4. *Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений* // *Флебология*. 2010. Т. 4. № 2. С. 37.
5. Anderson F. J., Wheeler H. B., Goldberg R. J. и др. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. // *Arch. intern. Med.* 1991. Т. 151. № 5. С. 933–938.
6. Berthold M. R., Cebon N., Dill F. и др. KNIME: The Konstanz Information Miner. Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization. Berlin: Springer, 2007. С. 319–326.
7. Carpentier P., Priollet P. Epidemiology of chronic venous insufficiency // *Presse méd.* 1994. Т. 23. № 5. С. 197–201.
8. Cavezzi A., Labropoulos N., Partsch H. и др. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus document. Part II. Anatomy // *Phlebology*. 2006. Т. 21. № 4. С. 168–179.
9. Coleridge-Smith P., Labropoulos N., Partsch H. и др. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus document. Part I. Basic principles // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006. Т. 31. № 1. С. 83–92.

10. *Dripps R.* New classification of physical status // *Anesthesiology*. 1963. Т. 24. С. 111.
11. *Eklöf B., Rutherford R. B., Bergan, J. J. и др.* Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement // *J. Vasc. Surg.* 2004. Т. 40. № 6. С. 1248–1252.
12. *Evans C., Fowkes F., Ruckley C. V. и др.* Edinburgh vein study. Methods and response in a survey of venous disease in the general population // *Phlebology*. 1997. Т. 12. С. 127–135.
13. *Hansson P., Welin L., Tibblin G. и др.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. «The Study of Men Born in 1913» // *Arch. intern. Med.* 1997. Т. 157. № 15. С. 1665–1670.
14. *Higashizawa T., Koga Y.* Modified ASA Physical Status (7 grades) May be more practical in recent use for preoperative risk assessment - ISPUB // *The Internet J. Anesthesiol.* 2007. Т. 15. № 1.
15. *KNIME (Konstanz Information Miner)* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.knime.org/>.
16. *Naess I., Christiansen S. C., Romundstad P. и др.* Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Т. 5. № 4. С. 692–699.
17. *Navarro L., Min R.J., Boné C.* Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins—preliminary observations using an 810 nm diode laser // *Dermatol. Surg.* 2001. Т. 27. № 2. С. 117–122.
18. *Rass K., Frings N., Glowacki P. и др.* Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study) // *Arch. Derm.* 2012. Т. 148. № 1. С. 49–58.
19. *Siribumrungwong B., Noorit. P., Wilasrusmee C. и др.* A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012. Т. 44. № 2. С. 214–223.
20. *Staffa R.* Chronic venous insufficiency — epidemiology // *Bratisl. Lek. Listy*. 2002. Т. 103. № 4–5. С. 166–168.
21. *Zhao Y.D., Rahardja D., Qu Y.* Sample size calculation for the Wilcoxon-Mann-Whitney test adjusting for ties. // *Stat. med.* 2008. Т. 27. № 3. С. 462–468.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 721–727

*E. V. Shaidakov¹, V. Kh. Khavinson¹, V. L. Bulatov^{1,2}, I. N. Sonkin³, D. A. Rosuhovsky^{1,4},
E. A. Ilukhin⁵, A. G. Grigorian¹, O. I. Tsarev¹*

ENDOVENOUS LASER OBLITERATION AND COMBINED PHLEBECTOMY FOR TREATMENT OF VARICOSE VEINS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Institute of Experimental Medicine, NWB of RAMS, 12 ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg 197376;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ Hospital for Russian Railway Company, 27 pr. Mechnikova, St. Petersburg 195271;

⁴ Medical and Diagnostic Center «Axon», 43 ul. Maritime, Vyborg 188800, Russia; e-mail: rosukhovski@gmail.com; ⁵ Clinic «Medalp», 54 ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758

In the available literature, we have found no comparative data on the efficiency and safety of endovenous laser ablation (EVLA) and traditional phlebectomy in elderly and senile patients. According to our results, in elderly and senile patients, the pain syndrome is much less pronounced after EVLA as compared with phlebectomy, the frequency of ecchymosis with an area of more than 100 cm² and distal thrombosis of deep veins is lower. In the analyzed groups, there are no significant differences in the frequency of post-surgical complications after surgical intervention. Both EVLA and phlebectomy eliminate pathological reflux of the great saphenous vein with the same degree of reliability, within the period of examination of 1 year. In elderly and senile patients, the time for return to daily activity is significantly reduced after EVLA as compared to that after combined phlebectomy.

Key words: *endovenous laser ablation, phlebectomy, varicose disease, elderly age*

Г. Т. Арьева¹, Г. А. Рыжак², А. Л. Арьев¹

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТИВНОГО СОМАТОСТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ БЛОКАДУ ЛЕНИНГРАДА, И ИХ СВЕРСТНИКОВ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Исследование выполнено с участием 73 пациентов старческого возраста, переживших в детстве блокаду Ленинграда, и группы сравнения — 140 пациентов, сопоставимых по возрасту. Проведен сопоставительный анализ показателей объективного соматического и стоматологического статуса у пациентов, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте, и у их сверстников, не подвергавшихся экстремальным воздействиям блокады. Установлено существенное увеличение количества коррелятивных связей между показателем кумулятивной рейтинговой шкалы соматических заболеваний и стоматологическим статусом у пациентов старческого возраста, переживших блокаду.

Ключевые слова: блокада Ленинграда, терапевтический соматический статус, стоматологический статус, полиморбидные состояния, качество стоматологического здоровья, старческий возраст

До настоящего времени не проводилось научных работ, посвящённых комплексному изучению медико-социального, соматического, стоматологического статуса и качества стоматологического здоровья у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей. Практически полностью отсутствуют работы по изучению качества стоматологического здоровья у пациентов старших возрастных групп и декретированных контингентов населения, в частности у пациентов, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте. В ряде научных работ установлено, что у пациентов, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте, имеются существенные различия в особенностях течения как соматической, так и стоматологической патологии [5–9, 14, 17, 18]. Актуальность данной проблемы явилась поводом к настоящему исследованию.

Цель исследования — проведение сопоставительного анализа объективного соматического и стоматологического статусов пациентов гериатри-

ческого профиля, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте, в сравнении с пациентами сопоставимой по возрасту группы, которые в период военного детства не подвергались экстремальному воздействию блокады Ленинграда.

Материалы и методы

Проведено сплошное когортное исследование. Критерий рандомизации — пациенты, пережившие блокаду Ленинграда в детском возрасте (специальный декретированный контингент блокадники) и группа, сопоставимая по возрасту. Пациентов, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте, было 73 человека 73–86 лет (средний возраст — $81,58 \pm 4,6$ года). Известно, что блокада Ленинграда длилась с 8 сентября 1941 г. по 27 января 1944 г. Возраст исследуемых на период блокады Ленинграда колебался в пределах от 0 (рождённые в период блокады) до 13 лет. Группа сопоставления — 140 пациентов 75–89 лет (средний возраст $81,01 \pm 4,45$ года). Всего в исследовании приняли участие 213 пациентов. Исследование выполнено на базе Городского гериатрического медико-социального центра (Санкт-Петербург).

Все пациенты, включая группу сравнения, имели верифицированную соматическую и стоматологическую патологию. Из исследования были исключены больные с онкологическими заболеваниями, декомпенсированной соматической патологией, деменцией, болезнью Альцгеймера.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента. Анализ зави-

симости между признаками проводили с помощью r_s -критерия Спирмена. Также использовали методы линейной и множественной регрессии, U -тест Манна—Уитни. Статистическую обработку выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Сопоставление показателей общесоматического статуса

Проведён сопоставительный анализ показателей «число коморбидной соматической патологии» и «индекс CIRS(G)» между группой пациентов, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте, и пациентами 75–89 лет (таблица). Предпосылкой настоящего сопоставления явился широко обсуждаемый феномен ассоциации соматической патологии, в частности цереброкардиоренальный континуум [4].

Как видно из таблицы, значения индекса CIRS(G) в исследуемых группах были сопоставимы. Однако среднее число коморбидной соматической патологии у пациентов 75–89 лет было достоверно выше ($p < 0,001$). Число коморбидных соматических заболеваний у блокадников колебалось в пределах 4–10, в то время как в возрастной группе 75–89 лет — в пределах 5–13.

Сопоставление объективных клинических стоматологических показателей

Для сопоставления клинических показателей объективного стоматологического статуса все они были разделены на три основные группы, условно объединяющиеся по их принадлежности к объективным стоматологическим факторам, совокупно влияющим на прогноз сохранности зубов; прогноз сохранности тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, а также — прогноз качества ортопедического лечения.

1. Стоматологические факторы, влияющие на прогноз сохранности естественных зубов

Отягощённый стоматологический анамнез достоверно чаще встречался у блокадников ($1,2 \pm 0,09$ по сравнению с $1,0 \pm 0,07$ у пациентов 75–89 лет, $p < 0,0001$).

Показатель «кариес, пломба, удаление» был достоверно выше у пациентов возрастной группы 75–89 лет ($30,3 \pm 3,2$ у пациентов 75–89 лет по сравнению с $16,4 \pm 4,7$ у блокадников, $p < 0,0001$).

Утрата естественных зубов в пожилом и старческом возрасте обусловлена, главным образом, двумя причинами — кариесом и пародонтопатиями [1, 3, 21, 22]. Выявлено, что основной причиной удаления зубов у блокадников являлся кариес и его осложнения. В отличие от них, у пациентов не блокадников ведущей причиной потери зубов являлась патология пародонта ($1,3 \pm 0,1$ по сравнению с $1,7 \pm 0,1$ у блокадников, $p < 0,0001$).

Очаги хронической одонтогенной (апикальной) инфекции челюстей достоверно чаще регистрировали у блокадников ($1,8 \pm 0,3$ по сравнению с $1,1 \pm 0,3$ в группе 75–89 лет, $p < 0,0001$).

Показатели патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов 75–89 лет объективно были более значимыми; по сравнению с блокадниками, патология ВНЧС чаще встречалась также в этой группе ($1,5 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,05$, соответственно, $p < 0,003$).

Атеросклеротические изменения в сосудах полости рта определяли по степени изменения чёткости сосудистого рисунка и цвету слизистой оболочки полости рта (показатель «выраженность сосудистого рисунка слизистой оболочки полости рта»); атеросклеротические изменения слизистой оболочки полости рта были более выраженными у пациентов 75–89 лет ($1,4 \pm 0,05$ и $1,1 \pm 0,03$, соответственно, $p < 0,0001$).

Атрофические процессы в альвеолярных отростках челюстей были также более выраженными у пациентов 75–89 лет и носили неоднородный характер как по степени, уровню, так и по локализации и характеру распространения атрофического

Показатели кумулятивной рейтинговой шкалы заболеваний гериатрических больных (CIRS-G) и количества коморбидной соматической патологии в исследуемых группах

Исследуемый показатель	Исследуемые группы		Достоверные различия между группами
	«блокадники»	75–89 лет	
Индекс CIRS (G)	$15 \pm 4,18$	$14,44 \pm 3,64$	$p < 0,31$
Число коморбидных соматических заболеваний (Min/max; абс. число)	4–10	5–13	–
Среднее число коморбидной соматической патологии	$7,8 \pm 0,38$	$8,92 \pm 0,37$	$p < 0,001$

процесса на альвеолярных отростках. Клинические признаки неравномерности атрофических процессов в краевой части альвеолярных отростков челюстей, свидетельствующие о более неблагоприятном течении заболеваний пародонта и ухудшении прогноза пародонтологического лечения (показатель «равномерность атрофии альвеолярных отростков»), чаще встречали в этой же группе ($1,6 \pm 0,05$ у пациентов 75–89 лет и $1,2 \pm 0,04$ — у блокадников, $p < 0,0001$).

Неудовлетворительная гигиена полости рта, нерегулярное посещение стоматолога и пренебрежение к выполнению назначений и советов врача относятся к группе причин «стоматологического нездоровья», которые зависят от самого пациента и являются достоверными причинами неблагоприятного прогноза сохранности естественных зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, а также приводят к безуспешности любого идеально проведенного стоматологического лечения. Уровень гигиены полости рта и отношение пациента к стоматологическому лечению (регулярность обращения к специалистам стоматологам и соблюдение правил профилактики заболеваний зубов и пародонта) оказались выше у блокадников ($1,9 \pm 0,07$ и $1,7 \pm 0,06$, соответственно, $p < 0,05$ и $2,1 \pm 0,05$ и $1,9 \pm 0,06$, соответственно, $p < 0,01$).

Тем не менее, по среднему числу сохранившихся во рту естественных зубов достоверных отличий между исследуемыми группами получено не было, что свидетельствует об общем низком уровне сохранности естественных зубов в обеих исследуемых группах. Полученный результат согласуется с данными литературы и российской статистики [1, 2, 10, 11, 16, 20, 25].

2. Стоматологические факторы, влияющие на сохранность тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта

Непереносимость стоматологических материалов и явления гальванизма достоверно чаще встречали у блокадников ($1,7 \pm 0,06$ и $1,3 \pm 0,06$, соответственно, $p < 0,0001$).

Изменение цвета слизистой оболочки полости рта (анемия, гиперемия) чаще отмечали у блокадников ($2,0 \pm 0,05$ и $1,7 \pm 0,08$, соответственно, $p < 0,05$), что, возможно, в большей степени ассоциировано с имеющейся у них коморбидной соматической патологией.

3. Стоматологические факторы, влияющие на качество ортопедического лечения

Ряд клинических параметров объективного стоматологического статуса, условно объединённых в совокупные группы стоматологических факторов,

влияющих на определённый стоматологический прогноз, был представлен выше при обсуждении двух групп уже указанных стоматологических факторов. Это отягощённый стоматологический анамнез, наличие очагов хронической одонтогенной инфекции челюстей, наличие патологии ВНЧС, непереносимость стоматологических материалов, выраженность атрофии альвеолярных частей, неравномерность атрофии альвеолярных частей.

Наличие деформаций окклюзионной поверхности достоверно чаще встречали у блокадников ($1,5 \pm 0,05$ и $1,2 \pm 0,04$, соответственно, $p < 0,0001$).

Снижение межальвеолярного расстояния, влекущее за собой парафункцию жевательных мышц и дисфункцию ВНЧС, а также снижение высоты нижнего отдела лица чаще наблюдали у пациентов 75–89 лет ($1,5 \pm 0,05$ и $1,1 \pm 0,03$, соответственно, $p < 0,0001$).

Отсутствие фиксации межальвеолярного расстояния или её наличие в виде одностороннего одностороннего контакта (показатель «характер фиксации межальвеолярной высоты») достоверно чаще регистрировали у пациентов 75–89 лет ($2,6 \pm 0,75$ и $1,2 \pm 0,4$, соответственно, $p < 0,0001$).

Показатель «количество антагонизирующих пар зубов» оказалось более высоким у блокадников ($4,2 \pm 0,8$ и $2,8 \pm 0,2$, соответственно, $p < 0,0001$).

Доказано, что протезирование зубов у пациентов пожилого и старческого возраста не только улучшает состояние полости рта, частично восстанавливает утраченные с возрастом функции зубочелюстно-лицевой области, но и благоприятно сказывается на состоянии организма в целом [12, 13, 19, 23, 24]. Зубное протезирование также способствует нормализации регионарного кровообращения в тканях пародонта [19].

У пациентов 75–89 лет, по сравнению с блокадниками, среди ортопедических конструкций преобладали полные съёмные зубные протезы; их число оказалось достоверно выше ($3,3 \pm 0,09$ и $2,7 \pm 0,1$, соответственно, $p < 0,0002$). У блокадников значительно чаще регистрировали сочетание разных видов зубных протезов — одновременное использование несъёмных и частичных съёмных зубных конструкций.

При сборе ортопедического анамнеза обращали внимание на давность первого обращения пациента за зубопротезной помощью (показатель «длительность ортопедического стоматологического анамнеза»). Выявлено, что блокадники обращались за стоматологической ортопедической помощью гораздо раньше, чем пациенты 75–89 лет — прак-

тически сразу после утраты зуба/зубов, и своевременно возмещали образовавшиеся вторичные дефекты зубных рядов. Таким образом, показатель «длительность ортопедического стоматологического анамнеза» у блокадников был достоверно выше (длительность использования), чем у пациентов 75–89 лет ($1,7 \pm 0,04$ и $1,1 \pm 0,04$, соответственно, $\rho < 0,0001$).

Достоверные отличия между группами были получены и по показателям «продолжительность пользования» и «регулярность пользования» настоящим (который имелся у пациента на момент исследования) зубным протезом — в более длительном и, что весьма существенно, регулярном использовании находились зубные протезы у блокадников ($3,7 \pm 0,06$ и $3,3 \pm 0,09$, соответственно, $\rho < 0,01$).

Адекватными ортопедическими конструкциями (показатель «адекватность имеющихся в наличии протезов») достоверно чаще признавали зубные протезы у блокадников ($1,2 \pm 0,4$ и $2,7 \pm 0,5$, соответственно, $\rho < 0,0001$).

Зависимость индексных показателей качества стоматологического здоровья (GOHAI) и общесоматического статуса (CIRS(G))

При проведении линейной регрессии выявлена достоверная обратная связь между показателем GOHAI и CIRS(G) ($r=0,01$; $\rho < 0,05$). Таким образом, чем выше показатель GOHAI, тем ниже показатель CIRS(G), следовательно, чем меньше у пациента соматических заболеваний и ниже степень их выраженности, тем выше оценивается качество его стоматологического здоровья.

При проведении *U*-теста Манна–Уитни получены достоверные отличия по показателям GOHAI и CIRS(G) между группами: $U=2732,5$; $z=-4,02$; $\rho < 0,0001$ и $U=3306,5$; $z=-2,45$; $\rho < 0,01$, а по показателю соматической патологии — $U=1779,5$; $z=-6,65$; $\rho < 0,0001$.

Кроме того, при проведении множественной регрессии было показано, что величина GOHAI зависит от возраста пациента ($B=0,19$; $t=-4,09$; $\rho < 0,00000$) и наличия факта перенесённой в детстве блокады Ленинграда ($B=4,94$; $t=3,82$; $\rho < 0,00005$). Данная зависимость может быть представлена формулой:

$$\text{GOHAI} = 56,7 - [0,19 \cdot (\text{возраст в годах})] + [4,94 \cdot (\text{факт перенесённой блокады})],$$

где 0 — блокаду не переносил; 1 — блокаду перенёс.

Таким образом, доказано, что представленные индексные показатели применимы к пациентам пожилого и старческого возраста, а также что индексный показатель качества стоматологического здоровья достоверно зависит и от факта перенесённой в детском возрасте блокады Ленинграда как экстремального воздействия многофакторного стресса в периоде детства.

Корреляционные зависимости показателя GOHAI с рядом медико-социальных показателей и вредными привычками

Гериатрический индекс стоматологического здоровья (GOHAI) имел большое число корреляционных связей у блокадников (рис. 1). Были выявлены достоверные корреляционные зависимости между GOHAI и инвалидностью ($R=0,21$, $\rho < 0,04$); материальным положением ($\rho < 0,03$); частотой употребления спиртных напитков ($\rho < 0,02$) и количеством ситуационно выпитого алкоголя ($R=0,22$, $\rho < 0,03$); курением ($R=0,34$, $\rho < 0,001$).

У пациентов 75–89 лет корреляционные связи регистрировали лишь между GOHAI и уровнем образования ($R=0,19$, $\rho < 0,01$), профессиональными вредностями ($R=0,24$, $\rho < 0,002$), количеством ситуационно выпитого алкоголя ($R=0,19$, $\rho < 0,01$).

Корреляционные зависимости показателя GOHAI с соматической патологией в исследуемых группах

Единые корреляционные связи были отмечены в двух исследуемых группах (рис. 2) между показателем GOHAI и сердечно-сосудистой патологией — ИБС, ангиопатия; заболеваниями лёгких — ХОБЛ, дыхательная недостаточность.

Однако у блокадников также зарегистрированы достоверные корреляционные зависимости

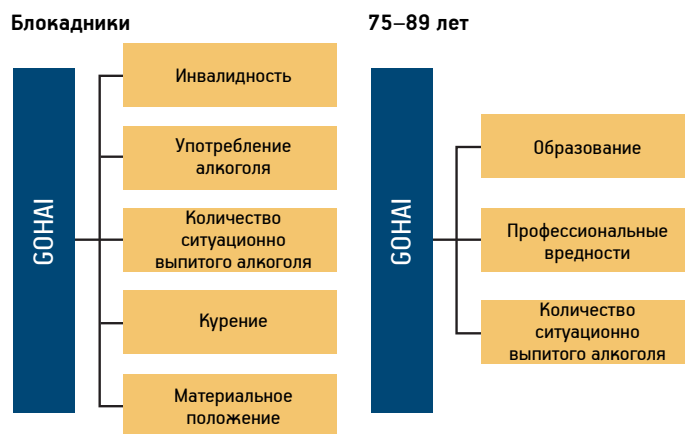


Рис. 1. Корреляционные зависимости индекса GOHAI и ряда медико-социальных показателей в исследуемых группах

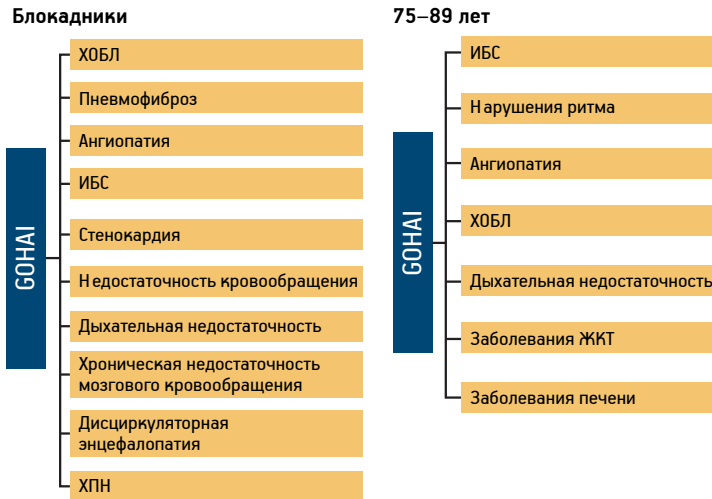


Рис. 2. Достоверные корреляционные зависимости индекса GOHAI и соматической патологии в исследуемых группах

между показателем GOHAI и недостаточностью кровообращения ($R=0,28$, $\rho<0,009$); стенокардией ($R=0,24$, $\rho<0,02$); хронической недостаточностью мозгового кровообращения ($R=0,33$, $\rho<0,02$); дисциркуляторной энцефалопатией ($R=0,22$, $\rho<0,03$); ХПН ($R=0,31$, $\rho<0,003$); пневмофиброзом ($R=0,25$, $\rho<0,02$).

Корреляционные зависимости показателя кумулятивной рейтинговой шкалы соматических заболеваний гериатрических больных (CIRS(G)) с показателями объективного стоматологического статуса блокадников и группы сравнения

При корреляционном анализе взаимосвязей показателя кумулятивной рейтинговой шкалы соматических заболеваний — CIRS(G) и показателей объективного клинического стоматологического статуса был выявлен феномен значительного увеличения числа связей у блокадников по сравнению с пациентами 75–89 лет (рис. 3, 4).

Данный феномен может быть объяснен лишь возможной гомеостатической адаптацией организма пациентов, переживших в детстве многофакторный стресс — блокаду Ленинграда. Однако, по общепринятому определению, «старение — это снижение с возрастом упорядоченности структур организма и увеличение степени их износа, выражающееся в уменьшении жизнеспособности организма: в снижении функциональных возможностей и способностей к адаптации, а также — в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин» [15]. Можно предполагать, что у блокадников наблюдается более широкая и сильная упорядоченность структур организма, что несколько «противоречит» определению общего

понятия старения у отдельно взятой конкретной группы пациентов и лишней раз подтверждает факт специфичности данного исследуемого контингента.

Сохранение относительного гомеостаза при существенных структурных, обменных и функциональных изменениях у пациентов блокадников, по-видимому, достигается тем, что одновременно происходит не только угасание, нарушение и деградация, но и развитие специфических приспособительных механизмов, ассоциированных с долговременным, экстремальным стрессом в детстве. Можно говорить о том, что у пациентов блокадников отмечался «конструктивный стресс» (по Г. Селье), который сформировал новые адаптивные возможности и способствовал долгожительству. Подобные выводы уже делались в отношении пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда:

- концентрация гормона «долголетия» — мелатонина — у блокадников выше, что опосредует мощную антиоксидантную защиту организма [8, 9];
- кумулятивный индекс коморбидных состояний выше [14];
- летальных исходов от острых сосудистых патологий (инфаркт миокарда, инсульт) меньше [18];
- скорость репаративных процессов выше [8];
- количество нефронов меньше и скорость клубочковой фильтрации ниже [5, 17, 18];
- стадия хронической болезни почек выше, однако скорость прогрессирования значительно ниже [5, 17];
- выраженность когнитивных нарушений значительно ниже [17];
- субъективные характеристики, отражающие качество жизни и гериатрический индекс стоматологического здоровья (SF-36 и GOHAI), выше [6, 7].

У пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, можно предполагать наличие фенотипирования генотипа после перенесённого экстремального стресса в детстве либо своеобразие исходного генотипа. Подобное предположение требует дополнительных углубленных научно-исследовательских работ для подтверждения и изучения выявленного феномена.

Однако уже сейчас можно говорить о феномене долгожительства блокадников; о своеобразии гомеостаза их организма и особенностях течения наблюдаемой у них патологии, особенностях патогенетических и патофизиологических взаимосвязей.

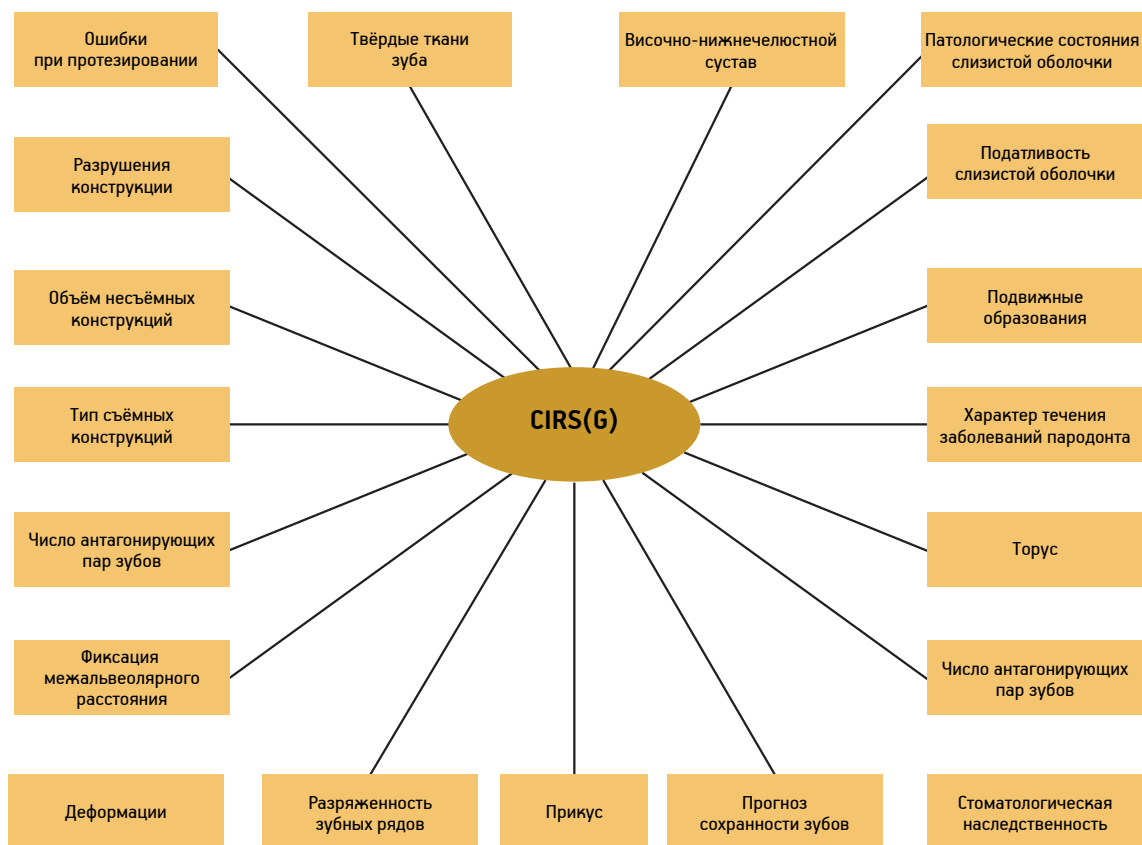


Рис. 3. Корреляционные зависимости между кумулятивной рейтинговой шкалой соматических заболеваний и показателями объективного клинического стоматологического статуса у блокадников

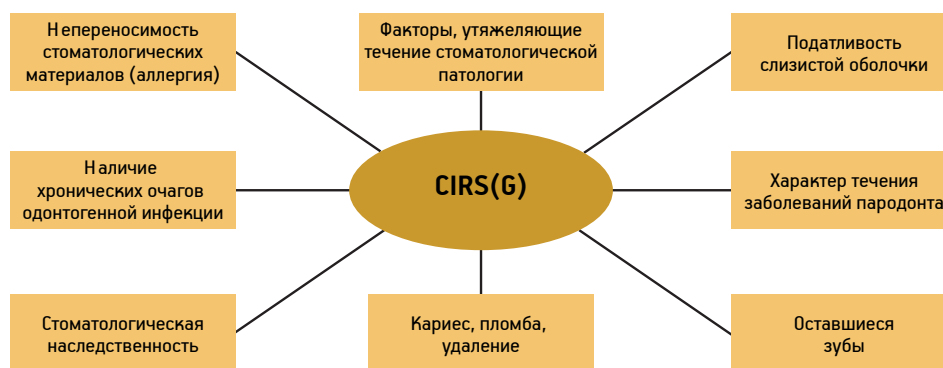


Рис. 4. Корреляционные зависимости между кумулятивной рейтинговой шкалой соматических заболеваний и показателями объективного клинического стоматологического статуса у пациентов 75–89 лет

Выводы

Наличие соматической патологии, и особенно — коморбидные состояния у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, влияют на стоматологический статус и прогноз стоматологического лечения.

Перенесённая в детском возрасте блокада Ленинграда существенно влияет на показатель GOHAI. Этот факт необходимо учитывать при расчёте GOHAI у данного контингента пациентов.

Выявлен феномен значительного увеличения числа коррелятивных связей между показателями GOHAI и соматической патологии, а также функциональных органных нарушений у блокадников по сравнению с пациентами 75–89 лет.

Выявлен феномен значительного увеличения числа коррелятивных связей между показателем кумулятивной рейтинговой шкалы соматических заболеваний и разными показателями объективного клинического стоматологического статуса у блокадников по сравнению с пациентами 75–89 лет,

что может свидетельствовать о гомеостатической адаптации организма пациентов, переживших блокаду.

Литература

1. Акулович А. В., Орехова Л. Ю. Зубы на склоне лет (геронтостоматология) // Мир медицины. 1997. № 8. С. 29–30.
2. Алимский А. В. Геростоматология: настоящее и перспективы // Стоматология для всех. 1999. № 1. С. 28–31.
3. Архипов В. Д., Кириллова В. П., Трунин Д. А. и др. Гериатрическая стоматология // В кн.: Практическая гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева. Самара, 1995. С. 562–596.
4. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А. Гериатрический цереброкardiоренальный синдром // Нефрология. 2010. № 4. С. 77–81.
5. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А., Арьева Г. Т., Жулёв Н. М. Скорость клубочковой фильтрации у больных пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детстве блокаду Ленинграда // Нефрология. 2010. Т. 14. № 3. С. 69–76.
6. Арьева Г. Т. Валидизация опросника GONAI на базе медико-социального гериатрического центра Санкт-Петербурга. Медико-социальная помощь пожилому населению Якутии // В сб.: Материалы Межрегион. науч.-практич. конф., посвященной 80-летию ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 3, Якутск, 15 августа 2012 г. С. 80–82.
7. Арьева Г. Т. Особенности стоматологического здоровья у пациентов, переживших в детстве блокаду Ленинграда // В сб.: Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: Материалы Межрег. науч.-практич. конф./ ЯНЦ КМП СЦ ЗМН; МЗ ЗС (Я). Якутск: ООО «Издательство Сфера», 2010. С. 137–140.
8. Арьева Г. Т., Арьев А. Л., Кветной И. М., Кветная Т. В. Мелатонин как маркер репаративных процессов при хирургическом стоматологическом лечении больных гериатрического профиля. Организация управления, экономика и бухгалтерский учёт в стоматологии: Сб. науч. трудов. Москва–Краснодар: Советская Кубань, 2005. С. 152–157.
9. Арьева Г. Т., Арьев А. Л., Кветной И. М., Кветная Т. В. Мелатонин. Блокада Ленинграда. Коморбидность // Проблемы старения и долголетия. 2005. Т. 14 (приложение). С. 72.
10. Борисенко Л. Г. Мониторинг полной вторичной адентии среди населения старшего и пожилого возраста в республике Беларусь // Воен. мед. 2011. № 3. С. 29–33.
11. Борисенко Л. Г. Мониторинг основных показателей стоматологического здоровья пожилого населения Беларуси // Стоматол. журн. 2004. № 2. С. 13–15.
12. Ботабаев Б. К. Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии: Дис. докт. мед. наук. СПб., 2010.
13. Варес Э. Я. Куда «дрейфует» оказание зубопротезной помощи населению в ближайшие десятилетия? // Стоматология. 1999. Т. 78. № 6. С. 48–50.
14. Гончаренко Е. Т. Прогнозирование эффективности стоматологического ортопедического лечения пациентов гериатрического профиля с мультиморбидными состояниями: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2006.
15. Донцов В. И., Крутько В. Н., Труханов А. И. Медицина антистарения. Фундаментальные основы // В сб.: Проблемы геронтологии. УРСС, 2010. Вып. 6.
16. Кирсанов А. И., Горбачева И. А., Носова В. Ф. и др. Сочетанная патология внутренних органов и стоматологических заболеваний // Пародонтология. 1998. № 4. С. 48–49.
17. Овсянникова Н. А., Арьев А. Л., Жулёв Н. М. Цереброкardiоренальный синдром — эквивалент хронической полиорганной недостаточности // Вестн. Рос. ВМА. 2010. № 2. С. 32–35.
18. Хорошина Л. П. Особенности соматической патологии у людей старших возрастных групп, переживших в детстве блокаду Ленинграда: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2002.
19. Шварцзайд Е. Е. Оказание ортопедической стоматологической помощи инвалидам, больным пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.
20. Chiappelli F., Bauer J., Spackman S. et al. Dental needs of elderly in the 21st century // Gen. Dent. 2002. Vol. 50. № 4. P. 358–363.
21. Ettinger R. L. Implications of geriatric concepts for the prosthodontic curriculum // J. Dent. Educ. 1992. Vol. 56. № 10. P. 680–683.
22. Joshi A., Douglass C. W., Jette A., Feldman H. The distribution of root caries in community-dwelling elders in New England // J. Publ. Hlth Dent. 1994. Vol. 54. № 1. P. 15–23.
23. Kalk W., Baat C. de, Meeuwissen J. H. Is there a need for gerodontology? // Int. Dent. J. 1992. Vol. 42. № 4. P. 209–216.
24. Haug S. P. Prosthodontics and the aging patient // J. Ind. Dent. Ass. 1997. Vol. 76. № 4. P. 21–24.
25. Petersen P. E., Kandelman D., Arpin S., Ogawa H. Global oral health of older people — call for public action // Community Dent. Hlth. 2010. Vol. 27. № 4. P. 257–268.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 728–734

G. T. Arieva¹, G. A. Ryzhak², A. L. Ariev¹

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MEDICO-SOCIAL CHARACTERISTICS AND OBJECTIVE SOMATO-STOMATOLOGY STATUS IN THE PATIENTS WHO HAVE WORRIED AT CHILDREN'S AGE THE SIEGE OF LENINGRAD AND THEIR CONTEMPORARIES

¹ I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, gerontology and geriatrics department, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

The research is executed on 73 patients of the senile age who have worried in their childhood the siege of Leningrad and group of comparison — 140 patients of comparable age. The comparative analysis of indicators of the medico-social, objective somatic and dental status at the patients who have worried at children's age the siege of Leningrad and their contemporaries, not being exposed extreme impacts of the siege is carried out. The essential increase in number of correlative communications between an indicator of a cumulative rating scale of somatic diseases and the stomatologic status at the patients of the senile age who have endured the siege is established.

Key words: siege of Leningrad, therapeutic somatic status, dental status, polymorbid conditions, quality of oral health, senile age

Г. Т. Арьева

ИНДЕКСОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ В ГЕРИАТРИИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Представлен обзор литературы по оценке качества стоматологического здоровья у пациентов разных возрастных групп в зарубежных странах и в Российской Федерации. Проанализированы положительные и негативные стороны имеющихся критериев его оценки, включая социологическую составляющую. Дальнейшие исследования, их перспективность определяется необходимостью разработки новых интегральных показателей, комплексно и всесторонне характеризующих стоматологический статус, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста во взаимосвязи с общим уровнем здоровья и социальным статусом.

Ключевые слова: качество стоматологического здоровья, стоматологическое качество жизни, индексные показатели, гериатрия

Важнейшим компонентом индивидуального здоровья человека является стоматологическое здоровье. Термин «стоматологическое здоровье» в специальной литературе появился недавно, однако его научно обоснованное толкование до настоящего времени отсутствует. Согласно формулировке В. К. Леонтьева (2000), стоматологическое здоровье — это состояние, которое позволяет человеку функционально питаться и улучшить коммуникативные функции, восстановить эстетическую функцию полости рта и лица, повысить самооценку [9]. На современном этапе развития общества оказание стоматологической помощи населению должно иметь конечной целью достижение и поддержание функционирующей, безболезненной, эстетичной и социально приемлемой ситуации в полости рта в течение всей жизни у большинства людей. Стоматологическое здоровье представляет собой совокупность эстетических, клинических, морфологических и функциональных критериев зубочелюстно-лицевой системы, обеспечивающих психическое, эмоциональное, социальное и физическое благополучие человека. Стоматологическое здоровье — самостоятельная медико-социальная категория; его можно охарактеризовать количественно и качественно [14].

Стоматологическое здоровье пациентов пожилого и старческого возраста определяется как состояние челюстно-лицевой области, характеризующееся отсутствием патологии, патологических изменений и косметических недостатков с полным сохранением функций жевания и речи [17]. При оценке состояния стоматологического здоровья, в котором пожилой человек находится на данный момент, по мнению Ю. В. Чижова, следует учитывать степень приближения к полноценному стоматологическому здоровью.

В 1981 г. Международной стоматологической ассоциацией (FDI) совместно с ВОЗ впервые были определены глобальные цели в области стоматологического здоровья [3]. Для пожилых людей 65–74 лет были предложены следующие критерии стоматологического здоровья [11]:

- 1) среди пожилых лиц беззубых должно быть не более 10 %;
- 2) 20 функционирующих зубов или более должны иметь 75 % пожилых;
- 3) у пожилого человека должно быть не более 0,5 секстанта с глубокими пародонтальными карманами (код CPI «4»).

В 2003 г. FDI и ВОЗ определены новые глобальные цели в области стоматологического здоровья, которые должны быть достигнуты к 2020 г. [3]:

- способствовать стоматологическому здоровью и минимизировать влияние заболеваний стоматологического и черепно-лицевого происхождения на общее здоровье и психосоциальное развитие, делая упор на популяризацию стоматологического здоровья среди населения, в наибольшей степени страдающего от такого рода состояний и заболеваний;
- минимизировать влияние стоматологических и черепно-лицевых проявлений общих заболеваний отдельных лиц и общества в целом, использовать эти проявления для ранней диагностики, профи-

лактики и эффективного лечения системных заболеваний.

Достижение этих целей предполагает, в частности, разработку доступных и рентабельных систем в области стоматологического здоровья для профилактики и контроля стоматологических заболеваний, а также сокращение различий в стоматологическом здоровье населения разных стран и разных социально-экономических групп в обществе. Предполагается, что к 2020 г. 90 % людей пожилого и старческого возраста должны иметь полноценную окклюзию (естественную либо восстановленную протезами); доля пациентов с полной утратой зубов не должна превышать 1 %.

Понятие «стоматологическое здоровье» тесно связано с качеством жизни человека. ВОЗ определяет качество жизни (КЖ) как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами» (What Quality of life, 1996) [38]. С другой стороны, КЖ представляет собой совокупность черт и свойств личности и общества, условий жизни, здоровья, работы, питания, отдыха, состояния внешней среды [29]. Понятие «качество жизни» имеет две стороны — внутреннюю, зависящую от самой личности человека, и внешнюю, обусловленную степенью развития общества, государства [12]. КЖ определяется как «интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии» [2, 4, 8, 12, 13, 16]. При этом следует иметь в виду, что КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов [13].

Понятие «качество жизни» в полной мере применимо и к стоматологии. Динамическая оценка КЖ стоматологического пациента позволяет оценить как исходный уровень стоматологического здоровья, так и адекватность проводимого стоматологического лечения и, наряду с традиционными методами, является полноценным показателем его эффективности [12, 25]. Главной задачей медико-социальных гериатрических служб является обеспечение и поддержание достаточного уровня КЖ у больных пожилого и старческого возраста [5].

В США и странах Западной Европы изучение КЖ стоматологических больных началось в конце 70-х — начале 80-х гг. XX в. [31, 33, 34]. В России концепция «Здоровые зубы и качество

жизни», устанавливающая связь между состоянием зубочелюстной системы и КЖ, была впервые разработана профессором В. К. Леонтьевым (2000).

Функциональное предназначение зубов в обеспечении КЖ В. К. Леонтьев (2000) рассматривает в трех аспектах: 1) здоровые зубы — главный фактор, обеспечивающий качество питания человека; 2) здоровые зубы оказывают существенное влияние на эстетику лица; 3) здоровые зубы являются символом благополучия. В дальнейшем к этим аспектам было добавлено еще одно немаловажное предназначение: зубы представляют собой важный атрибут полноценной речи, активного вербального общения, коммуникабельности в любом возрасте, а следовательно, полноценности психики и поведенческих реакций человека [10].

Базовыми инструментами для исследования КЖ пациентов со стоматологической патологией служат специальные опросники. За последние 20–30 лет разработано множество шкал и опросников, далее приведены наиболее востребованные из них (цитируется по Nuca С. et al., 2007 и Кан В. В. и соавт., 2012) [6, 32].

1. Sociodental Scale — Социостоматологическая шкала

Авторы: А. М. Cushing, А. Sheilam, J. Maizels, 1986 [22]. Опросник содержит 14 вопросов по следующим разделам: функция жевания, функция речи, возможность улыбаться, смеяться, болевые ощущения и внешняя эстетика. Пример вопроса: «Есть ли такие продукты, при пережевывании которых вы испытываете трудности?»

Ответы «Да» или «Нет».

2. RAND Dental Health Index — Индекс стоматологического здоровья

Авторы: Т. А. Dolan и соавт. 1991 [23]. Опросник содержит три категории вопросов по следующим разделам: болевые ощущения, дискомфорт и функция речи. Пример вопроса: «Испытываете ли Вы болевые ощущения в полости рта?» Имеется четыре варианта ответа от «Совсем нет» до «Да, очень».

3. General (Geriatric) Oral Health Assessment Index (GOHAI) — Общий гериатрический индекс здоровья полости рта

Авторы: К. А. Atchison, Т. А. Dolan, 1990 [19]. Опросник содержит 12 вопросов по следующим разделам: функция жевания, функция речи, социальное поведение, внешняя эстетика, болевые ощущения, дискомфорт, уверенность в себе. Пример вопроса: «Как часто Вы ограничивали

себя в каких-либо продуктах из-за проблем с зубами или протезами?» Имеется шесть вариантов ответа от «Всегда» до «Никогда».

4. Dental Impact Profile — Индекс влияния здоровья полости рта

Авторы: R. P. Strauss, R. J. Hunt, 1993 [36]. Опросник содержит 25 вопросов по следующим разделам: внешняя эстетика, функция жевания, речи, уверенность в себе, личностное благополучие, социальное поведение, общение. Пример вопроса: «Считаете ли Вы, что состояние Ваших зубов/протезов влияет положительно/негативно или вовсе не влияет на Вашу уверенность в себе?» Имеется три варианта ответа: «Положительно влияет», «Никак не влияет», «Отрицательно влияет».

5. Subjective Oral Health Status Indicators — Субъективные индикаторы здоровья полости рта

Авторы: D. Locker, Y. Miller, 1994 [30]. Опросник содержит 42 вопроса по следующим разделам: функция жевания, функция речи, общение и взаимодействие в социуме. Пример вопроса: «Как часто в течение этого года у Вас были нарушения сна, вызванные стоматологическими заболеваниями?» Варианты ответов различны, в зависимости от типа вопроса.

6. Oral Health Impact Profile (OHIP) — Степень важности стоматологического здоровья

Авторы: G. D. Slade, A. J. Spencer, 1994 [35]. Опросник включает 49 вопросов (или 14 вопросов в укороченном варианте), разделенных на семь субшкал в зависимости от изучаемого параметра: функциональные ограничения, болевые ощущения, психологический дискомфорт, невозможность находиться в обществе и т. д. Пример вопроса: «Возникали ли у Вас проблемы с пережевыванием пищи из-за состояния полости рта/зубов/протезов?» Имеется пять вариантов ответа от «Очень часто» до «Никогда».

7. Oral Health Quality of Life Inventory — Индекс стоматологического качества жизни

Авторы: J. E. Cornell и соавт., 1997 [21]. Опросник включает 56 вопросов по следующим разделам: здоровье полости рта, функция жевания, субъективная оценка здоровья полости рта, качество жизни в целом. Вопросы делятся на два типа: А — «Насколько важно для Вас говорить четко?» и В — «Насколько более счастливым Вас делает возможность говорить четко?» Ответы также делятся на две группы: А — четыре варианта от «Совсем неважно» до «Очень важно» и

В — также четыре варианта от «Несчастливым» до «Счастливым».

8. Oral Impacts on Daily Performances (OIDP) — Влияние стоматологического здоровья на повседневную жизнь

Авторы: S. Adulyanop и соавт., 1996 [18]. Опросник включает девять вопросов по следующим разделам: способность принимать пищу, разговаривать, навыки гигиены полости рта, влияние на качество сна, эстетику лица, эмоциональную сферу, социальные контакты. Вопросы поделены на группы: «За последние 6 месяцев проблемы с зубами приносили Вам какие-либо неудобства?»; «Как часто за последние 6 месяцев у Вас возникали такие проблемы?». Варианты ответов разные, в зависимости от типа вопроса.

9. Oral Health-Related Quality of Life — Взаимосвязь стоматологического здоровья и качества жизни

Авторы: N. Kressin и соавт., 1996 [26]. Опросник содержит три вопроса из категорий: повседневная жизнь, социальная активность и функция речи. Пример вопроса: «Влияют ли проблемы в полости рта на Вашу повседневную жизнь?» Имеется шесть вариантов ответа от «Всё время» до «Никогда».

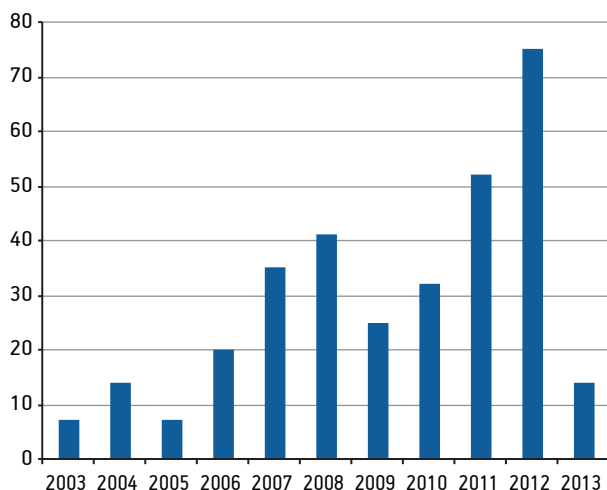
10. Dental Impact on Daily Living — Влияние стоматологического здоровья на повседневную жизнь

Авторы: A. T. Leao, A. Sheiham, 1996 [27]. Опросник включает 36 вопросов по следующим разделам: дискомфорт, внешняя эстетика, болевые ощущения, социальная активность, функция жевания. Пример вопроса: «Насколько в целом Вы удовлетворены состоянием своих зубов последние 3 месяца?» Варианты ответа разные, в зависимости от типа вопроса.

11. Child Oral Health-Related Quality of Life (COHRQoL) — Стоматологическое качество жизни (детский)

Авторы: A. Jokovic, D. Locker, 2002 [24, 26]. Состоит из двух опросников:

1. *Child Perceptions Questionnaire (CPQ)* — Опросник для детей. Таких опросников три типа в зависимости от возраста ребенка: 6–7, 8–10 и 11–14 лет. Применяют для оценки влияния стоматологических заболеваний на качество жизни ребенка. Заполняется ребенком. Содержит 36 вопросов по четырем категориям: симптомы, функциональные ограничения, эмоциональный статус, социальное благополучие. Повторное заполнение через 4 недели.



Число публикаций по использованию опросника GOHAI в мире за период 2003–2013 гг. (по данным PubMed/Medline)

2. *Parental Perceptions Questionnaire (PPQ)* — Опросник для родителей. Применяют для оценки влияния стоматологических заболеваний на качество жизни ребенка с точки зрения родителей. Заполняется родителями. Содержит 31 вопрос. Заполняется повторно через 3 месяца.

12. Child Oral Health Impact Profile (Child — OHIP) — Степень важности стоматологического здоровья (детский)

Опросник [20] был разработан во время международного исследования и валидизирован одновременно в США, Великобритании, Испании, Португалии, Китае, Франции и Голландии. Опросник состоит из 54 вопросов. Ответы разделены на пять шкал. Опросник можно применять для детей 10–14 лет. Эти методы оценки стоматологического КЖ применяют для определения эффективности и результативности медицинского вмешательства, оценки качества медицинской помощи, оценки медико-санитарных потребностей населения, улучшения клинических решений и понимания причин и последствий разных заболеваний [38].

По мнению D. Locker, использование этих инструментов для измерения стоматологического КЖ важно по политическим (распределение ресурсов), а также теоретическим и практическим причинам (для научных исследований, общественного здоровья и клинической практики) [28].

Наиболее используемые индексные показатели для оценки качества жизни пациентов стоматологического профиля

В настоящее время для оценки КЖ пациентов стоматологического профиля чаще всего применяют следующие индексы:

- Степень важности стоматологического здоровья — Oral Health Impact Profile (OHIP);
- Влияние стоматологического статуса на повседневную жизнь — Dental Impaction Daily Living (DIDL);
- Взаимосвязь стоматологического здоровья и качества жизни — Oral Health-Related Quality of Life (OHQoL).

В Российской Федерации в последние годы используют валидизированную русскоязычную версию индекса OHIP-14 [1, 7, 15].

До настоящего времени в России отсутствует специализированный гериатрический стоматологический опросник. Что касается опросника GOHAI, широко используемого за рубежом, то в России он находится лишь на стадии опробования. В то же время, интерес к опроснику GOHAI неуклонно растет. Так, по данным PubMed/Medline, с 2003 по 2013 г. в мире насчитывается 278 научных публикаций. Динамика публикационной активности представлена на рисунке. За первый квартал 2013 г. уже было опубликовано 14 работ. Заслуживающим внимание является и тот факт, что с 2012 г. появилось три отечественные опубликованные работы.

Заключение

Характерной чертой стоматологических пациентов пожилого и старческого возраста является сочетание хронических стоматологических заболеваний с полиморбидной патологией. Полиморбидность, сложные патогенетические взаимосвязи с возрастной стоматологической патологией объясняют трудности выбора стандартизованных методов лечения для данной категории стоматологических пациентов.

Оценка качества жизни является не только важным инструментом медико-социальной характеристики человека, но также позволяет точнее разобраться в сути клинической стоматологической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения и прогнозировать результаты планируемого лечения.

Признанный факт постарения населения планеты является современной демографической кон-

стантой. Увеличение продолжительности жизни людей предопределяет поиск новых методик, отражающих качество жизни человека в преклонном возрасте, в том числе и качество его стоматологического здоровья. На сегодняшний день существует только один рабочий вариант интегральной характеристики состояния полости рта — GONAI. К недостаткам GONAI следует отнести отсутствие учёта взаимосвязи стоматологической и общесоматической (полиморбидной) составляющих. Последнее предопределяет поиск новых действенных инструментов интегральной оценки общесоматического и стоматологического статуса пожилого человека, являющейся совокупной характеристикой общего (соматического и стоматологического) гомеостаза организма человека старших возрастных групп.

Литература

1. Барер Г. М., Гуревич К. Г., Смирнягина В. В., Фабрикант Е. Г. Валидация русскоязычной версии опросника OHIP у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести // *Стоматология*. 2007. № 5. С. 27–30.
2. Барер Г. М., Гуревич К. Г., Смирнягина В. В., Фабрикант Е. Г. Использование стоматологических измерений качества жизни // *Стоматология для всех*. 2006. № 2. С. 4–7.
3. Глобальные цели в области стоматологического здоровья: Совместное заявление FDI – ВОЗ – IADR, 2003.
4. Гуревич К. Г., Фабрикант Е. Г. Здоровье. Качество жизни в стоматологии // В сб.: *Зубной протез и здоровье: Материалы науч.-практич. конф.*. М., 2004. С. 20.
5. Дворецкий Л. И. Качество жизни пожилого больного // *Consilium Medicum*. 2009. № 11. С. 98–102.
6. Кан В. В., Лазаренко А. В., Капитонов В. Ф. Методы оценки качества жизни у пациентов стоматологического профиля // *Современные исследования социальных проблем (электронный науч. журн.)*. 2012. № 10(18).
7. Кирсанова С. В., Базилян Э. А., Гуревич К. Г., Фабрикант Е. Г. Клинико-социальная характеристика пациентов с частичным отсутствием зубов и внедрение критериев качества жизни для оценки эффективности их лечения // *Институт стоматологии*. 2007. № 4. С. 24.
8. Кулаков А. А., Климашин Ю. И., Андреева С. Н., Руденко К. Н. Вопросы качества жизни в ортопедической стоматологии // *Стоматология для всех*. 2006. № 3. С. 4–5.
9. Леонтьев В. К. Здоровые зубы и качество жизни // *Стоматология*. 2000. Т. 79. № 5. С. 10–13.
10. Леонтьев В. К., Макарова Р. П., Кузнецова Л. И. и др. Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентами стоматологического профиля // *Стоматология*. 2001. № 6. С. 63–64.
11. Леус П. А. Стоматологическое здоровье населения Республики Беларусь в свете глобальных целей Всемирной организации здравоохранения и в сравнении с другими странами Европы // *Совр. стоматология*. 1997. № 2. С. 3–12.
12. Насыров Р. Т., Маннанова Ф. Ф., Новикова Л. Б. Качество жизни у стоматологических больных с дефектами зубов и зубных рядов в процессе их реабилитации // *Урал. мед. журн.* 2009. № 5. С. 58–64.
13. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд.). М.: РАЕН, 2012.
14. Образцов Ю. Л. Стоматологическое здоровье: сущность, значение для качества жизни, критерии оценки // *Стоматология*. 2006. Т. 85. № 4. С. 41–43.
15. Тарасова Ю. Г. Значимость социальных факторов в определении качества жизни у больных с хроническим генерализованным пародонтитом // *Институт стоматологии*. 2011. № 2. С. 23.
16. Фабрикант Е. Г., Смирнягина В. В. Качество жизни — новое гуманистическое направление в медицине // *Cathedra*. 2006. Т. 5. № 2. С. 62–64.
17. Чижов Ю. В. Клинико-статистический анализ заболеваний зубов и тканей полости рта и обоснование системы стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2005.
18. Adulyanon S., Vourapukjaru J., Sheilam A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1996. Vol. 24. P. 385–389.
19. Atchison K. A., Dolan T. A. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index // *J. Dent. Educ.* 1990. № 54. P. 680–687.
20. Broder H., Jokovic A., Locker D. et al. Developing the Child Oral Health Impact Profile: An International Study. IADR/AADR/CADR 80th General Session, San Diego, California, March 6–9, 2002.
21. Cornell J. E., Saunders M. J., Paunovich E. D., Frisch M. D. Oral health quality of life inventory (OH-QoL) // In: *Slade G. D. (Ed): Assessing oral health outcomes: Measuring oral health and quality of life*. Chapel Hill, NC: University of North Carolina, 1997. P. 135–149.
22. Cushing A. M., Sheilam A., Maizels J. Developing socio-dental indicators: The social impact of dental disease // *Community Dent. Hlth*. 1986. № 3. P. 3–17.
23. Dolan T. A., Gooch B. F. Associations of self reported dental health and general health measures in the Rand Health Insurance Experiment // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1991. № 19. P. 1–8.
24. Jokovic A., Locker D., Stephens M. et al. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. PMID: 12161456 [PubMed indexed for MEDLINE].
25. Jones J. A., Orner M. B., Spiro A., Kressin N. R. Tooth loss and dentures: patients' perspectives // *Int. Dent. J.* 2003. Vol. 53. № 5 (Suppl.). P. 327–334.
26. Kressin N. R., Spiro A., Bosse R. et al. Assessing oral health-related quality of life: findings from the normative aging study // *Med. Care*. 1996. Vol. 34. P. 416–427.
27. Leao A. T., Sheilam A. The development of a socio-dental measure of dental impacts on daily living // *Community Dent. Hlth*. 1996. Vol. 13. P. 22–26.
28. Locker D. Concepts of oral health, disease and quality of life // In: *Slade G. D.: Measuring Oral Health and Quality of Life*. Chapel Hill: University of North Carolina Dental Ecology, 1997. P. 11–24.
29. Locker D. Oral health and quality of life: Rev. // *Oral Hlth Prev. Dent.* 2004. Vol. 2. (Suppl. 1). P. 247–253.
30. Locker D., Miller Y. Evaluation of subjective oral health status indicators // *J. Dent. Publ. Hlth*. 1994. Vol. 54. P. 167–176.
31. Miller J. Waste of dental pain // *Int. Dent. J.* 1978. Vol. 28. № 1. P. 66–71.
32. Nuca C., Amariei C., Rusu D. L., Arendt C. Oral health-related quality of life evaluation // *OHDMBSC*. 2007. № 1. P. 3–8.
33. Reisine S. T., Fertig J., Weber J., Leder S. Impact of dental conditions on patients' quality of life // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1989. Vol. 17. № 1. P. 7–10.
34. Sheilam A., Croog S. H. The psychosocial impact of dental diseases on individuals and communities // *J. Behav. Med.* 1981. Vol. 4. № 3. P. 257–272.

35. Slade G. D., Spencer A. J. Development and evaluation of the oral health impact profile // Community Dent. Hlth. 1994. № 11. P. 3–11.

36. Strauss R. P., Hunt R. J. Understanding the value of teeth to older adults: Influences on quality of life // J. Amer. Dent. Ass. 1993. Vol. 124. P. 105–110.

37. Ware J. E., Brook R. H., Davies A. R., Lohr K. N. Choosing measures of health status for individuals in general populations // Amer. J. Publ. Hlth. 1981. Vol. 71. P. 620–625.

38. *What quality of life?* / The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment // Wld Hlth Forum. 1996. Vol. 17. № 4. P. 354–356.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 735–740

G. T. Arieva

INDICATORS OF THE ORAL HEALTH QUALITY OF LIFE IN GERIATRICS

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: ariev_al@mail.ru

The literature review is submitted according to dental health in patients of different age groups in foreign countries and in the Russian Federation. The positive and negative aspects of available criteria of its assessment including a sociological component are analysed. Further researches, their prospects are defined by the need of development of new integrated indicators, in a complex and comprehensively characterizing the stomatologic status especially in patients of advanced and senile age in interrelation with the general level of health and the social status.

Key words: *quality of oral health, oral health quality of life, advanced and old age, index indicators, geriatrics*

Р. К. Кантемирова^{1,2}, Э. Д. Фидарова¹, С. В. Сердюков^{1,2}, В. Х. Хавинсон³, М. М. Чирицо¹

ОСОБЕННОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

¹ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Проведен сравнительный анализ ограничения жизнедеятельности пациентов с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда в пожилом и трудоспособном возрасте. Показано, что у лиц пожилого возраста с ИБС имеются особенности ограничения жизнедеятельности, которые необходимо учитывать при медико-социальной экспертизе и разработке реабилитационной программы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хирургическая реваскуляризация миокарда, ограничения жизнедеятельности, пожилые пациенты, трудоспособные пациенты

В настоящее время одним из важнейших направлений государственной политики в сфере здравоохранения является сохранение и укрепление здоровья населения, от чего напрямую зависит социально-экономическое развитие страны. Среди основных показателей здоровья нации можно назвать инвалидность, которая представляет собой важнейшую государственную проблему. В силу ряда причин в последние годы наблюдается неуклонный рост числа лиц, ставших инвалидами.

Отчасти это обусловлено увеличением в возрастной структуре населения доли лиц пожилого возраста, состояние здоровья которых характеризуется негативными тенденциями [9]. Так, в группе лиц 55–59 лет около 50 % мужчин и 62 % женщин страдают каким-либо хроническим заболеванием, а 15 % пожилого населения страдают заболеваниями, ограничивающими их трудоспособность [7]. Особенно актуальна широкая распространенность среди пожилых сердечно-сосудистой патологии. По данным Американской ассоциации сердца, частота сердечной недостаточности, связанной с ИБС, резко увеличивается после 40–50 лет, достигая значительной величины среди лиц старше 75–80 лет [13]. Если в общей популяции сер-

дечная недостаточность встречается у 2–3 % населения, то у лиц в возрасте около 70 лет частота этой патологии достигает 10 %, а среди 80-летних составляет почти 20 % [12]. Более того, в ряде исследований продемонстрирована тенденция к возрастанию распространенности сердечной недостаточности среди пожилых лиц в последние годы [6]. Между тем, ИБС является одной из основных причин инвалидности населения развитых стран.

Весьма актуальна проблема инвалидизации пациентов с ИБС и для населения Санкт-Петербурга. По данным статистической отчетности Бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) по Санкт-Петербургу за период 2006–2012 гг., несмотря на снижение численности впервые признанных инвалидами лиц с болезнями системы кровообращения (с 40 316 в 2006 г. до 34 875 в 2012 г.), доля пациентов с ИБС среди них уменьшилась лишь на 5,9 % (с 37,1 % в 2006 г. до 31,2 % в 2012 г.). Это заболевание устойчиво занимает лидирующую позицию в структуре причин первичной инвалидности у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы. Так, ИБС остается ведущей причиной инвалидности пожилых жителей Санкт-Петербурга, несмотря на то, что их доля среди впервые признанных инвалидами с ИБС уменьшилась с 81,6 % в 2006 г. до 65,2 % в 2012 г.

Сегодня одним из эффективных высокотехнологичных методов лечения ИБС стали интервенционные технологии — коронарная ангиопластика со стентированием, которые широко применяют для лечения пациентов пожилого и старческого возраста. Однако до настоящего времени остаются весьма дискуссионными вопросы отдаленных последствий таких оперативных вмешательств у пожилых пациентов с ИБС. По данным одних авто-

ров, коронарная ангиопластика у пациентов старше 60 лет может быть успешной в 90 % случаев [11]. В то же время, другие специалисты считают пожилой возраст фактором риска, затрудняющим применение интервенционных технологий [1, 4]. В этой связи представляет интерес изучение последствий хирургической реваскуляризации миокарда у лиц пожилого возраста, в том числе — анализ и оценка ограничений их жизнедеятельности, а также прогнозирование инвалидности. Учитывая, что инвалидизация населения является серьезной проблемой не только для здравоохранения и социальной защиты, но и для органов всех уровней власти, ее изучение представляется весьма значимым и актуальным.

Цель работы — анализ структуры и изучение особенности ограничений жизнедеятельности у лиц с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда в зависимости от возраста и вида хирургического вмешательства.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2012 г. в терапевтическом отделении клиники СПбНЦЭПР им. Г. А. Альбрехта было проведено клиничко-функциональное обследование 365 пациентов с ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, в том числе 198 пациентов (54,25 %), подвергшихся операции стентирования, и 167 пациентов (45,75 %) — шунтированию коронарных артерий. Вся когорта была разделена на две группы: основная — 175 (47,95 %) пациентов пенсионного возраста, сравнения — 190 пациентов (52,05 %) трудоспособного возраста. Средний возраст пациентов основной группы составил $67 \pm 5,8$ года и был достоверно больше по сравнению с группой сравнения — $50 \pm 6,3$ года ($p < 0,05$). Что касается гендерного состава пациентов, то в общей выборке преобладали мужчины — 87,67 % (320 чел.), тогда как женщины составили лишь 12,33 % (45 чел.). Все пациенты получали оптимизированную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями по ведению данной категории больных.

В соответствии с типом оперативных вмешательств пациенты распределились следующим образом. В основной группе аортокоронарное шунтирование (АКШ) было выполнено 76 пациентам (43,4 %), ангиопластика и стентирование — 99 (56,6 %); в группе сравнения АКШ — 91 пациенту (47,9 %), ангиопластика и стентирование — 99

(52,1 %). Срок, прошедший с момента хирургической реваскуляризации миокарда, варьировал от 1 до 5 лет, так же как и срок проспективного наблюдения.

Для оценки ограничения жизнедеятельности пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, использовали комплекс критериев.

1. Оценка клинического статуса больных: ФК стенокардии напряжения и структуры рецидивов, стадии и ФК ХСН, степени поражения коронарного русла, выявленного при коронарографии, наличия сопутствующих заболеваний, отягощающих течение основного — ИБС.

2. Оценка результатов инструментальных методов, характеризующих коронарный и миокардиальный резервы сердца, а также определяющих общие функциональные возможности организма: суточное мониторирование ЭКГ, эхо-КГ, тест 6-минутной ходьбы.

3. Оценка степени выраженности нарушения функции кровообращения. Согласно приказу № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», при комплексной оценке показателей, характеризующих стойкие нарушения функций кровообращения, выделяли четыре степени их выраженности: 1-я — незначительные нарушения; 2-я — умеренные; 3-я — выраженные; 4-я — значительно выраженные [8].

Результаты и обсуждение

Поскольку важнейшим критерием эффективности выполненного хирургического вмешательства является его влияние на симптомы заболевания, нами детально проанализировано исходное состояние коронарного русла и послеоперационная выраженность стенокардии у изучаемых больных.

Изменения в коронарных артериях по результатам предоперационной коронарной ангиографии характеризовались отсутствием значимых возрастных отличий. Около $1/3$ больных имели трёхсосудистое поражение (у пожилых — в 36,6 %, у трудоспособных — в 28,4 % случаев). При этом, если среди пожилых пациентов наиболее частым из всех встречавшихся вариантов было именно атеросклеротическое поражение трех сосудов, то в группе трудоспособных — значимые стенотические или окклюзирующие процессы в двух ко-

ронарных артериях (у 31,6 % пациентов). В тех случаях, когда преобладающим анатомическим изменением являлся стеноз основного ствола левой коронарной артерии, больных не включали в исследование в силу клинико-прогностических особенностей данного типа поражения. Интересно отметить, что среди пациентов с двухсосудистым поражением операцию АКШ достоверно чаще выполняли трудоспособным больным (30,8 и 17,1 %, соответственно, $p < 0,05$), тогда как при трехсосудистом — пожилым (53,9 и 38,5 %, соответственно, $p < 0,05$).

Тяжесть стенокардии, на момент обследования прооперированных больных, лишь в небольшой степени зависела от возраста: в обеих возрастных группах преобладала стенокардия напряжения II ФК (67,4 % — у пожилых и 63,7 % — в группе трудоспособных, $p > 0,05$). Диагноз I ФК выставляли редко и достоверно чаще у лиц трудоспособного возраста, нежели у пожилых (9,5 и 4,0 %, соответственно, $p < 0,05$). Факт, заслуживающий, на наш взгляд, наибольшего внимания, состоит в том, что в группе лиц пожилого возраста, по сравнению с трудоспособными, достоверно чаще регистрировали лиц без признаков стенокардии (10,3 и 3,2 %, соответственно, $p < 0,01$). Более того, среди этой небольшой группы пациентов без ангинозных болей, отсутствие рецидива стенокардии на всем сроке наблюдения чаще фиксировали в основной группе (29,7 и 11,6 % случаев, соответственно, $p < 0,01$). Также было отмечено, что у трудоспособных пациентов рецидивы на второй год после операции регистрировали в 2,6 раза чаще по сравнению с пожилыми (19,5 и 7,6 %, соответственно, $p < 0,01$), а на третий год — в 3 раза чаще (8,9 и 2,9 %, соответственно, $p < 0,05$).

Успешность реваскуляризации у изучавшихся нами больных в целом наглядно подтверждается преобладанием среди них стенокардии невысокого (I–II) ФК и лиц с отсутствием ангинозных болей (рис. 1).

Тяжёлый (III) ФК был у небольшого количества пациентов от общей выборки (9,1 %), в то время как IV ФК не встречался. Анализ градаций ФК стенокардии в соответствии с типом хирургической реваскуляризации миокарда не выявил статистически значимых различий — как между группами, так и внутри них.

Таким образом, исходя из современных представлений о том, что операции реваскуляризации выполняют, в большинстве случаев, для уменьшения влияния клинических проявлений ИБС на

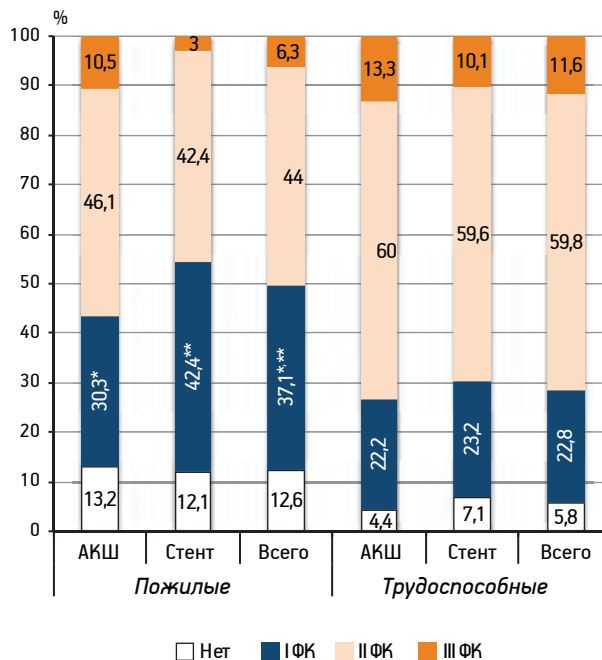


Рис. 1. ФК стенокардии у пациентов после вмешательства

*. ** Различия с соответствующим показателем группы трудоспособных пациентов значимы при $p < 0,05$, $p < 0,01$

качество жизни больных (в том числе на потенциальную возможность к труду), можно констатировать их, как минимум, равную эффективность в достижении этой цели как у трудоспособных, так и у пожилых пациентов.

При изучении сопутствующих заболеваний в исследуемой когорте была выявлена тенденция к полиморбидности в пожилом возрасте. Несмотря на то, что большинство пациентов обеих возрастных групп, помимо ИБС, ставшей причиной ограничения жизнедеятельности, имели клинически выраженную сопутствующую патологию, частота ее выявления достоверно увеличивалась с возрастом (89,3 % — в основной группе и 73,7 % — в группе сравнения, $p < 0,05$), рис. 2. Из данных, приведенных на гистограмме, следует, что частота регистрации отдельных заболеваний в группах была сопоставима. Исключение составляли лишь хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) и артериальная гипертензия: у пожилых больных по сравнению с больными трудоспособного возраста их регистрировали достоверно чаще. Полученные данные отражают современную тенденцию «омоложения» большинства хронических заболеваний. В то же время, становится очевидным, что у пожилых пациентов чаще регистрируют несколько хронических заболеваний одновременно. Несмотря на приведенные данные о более

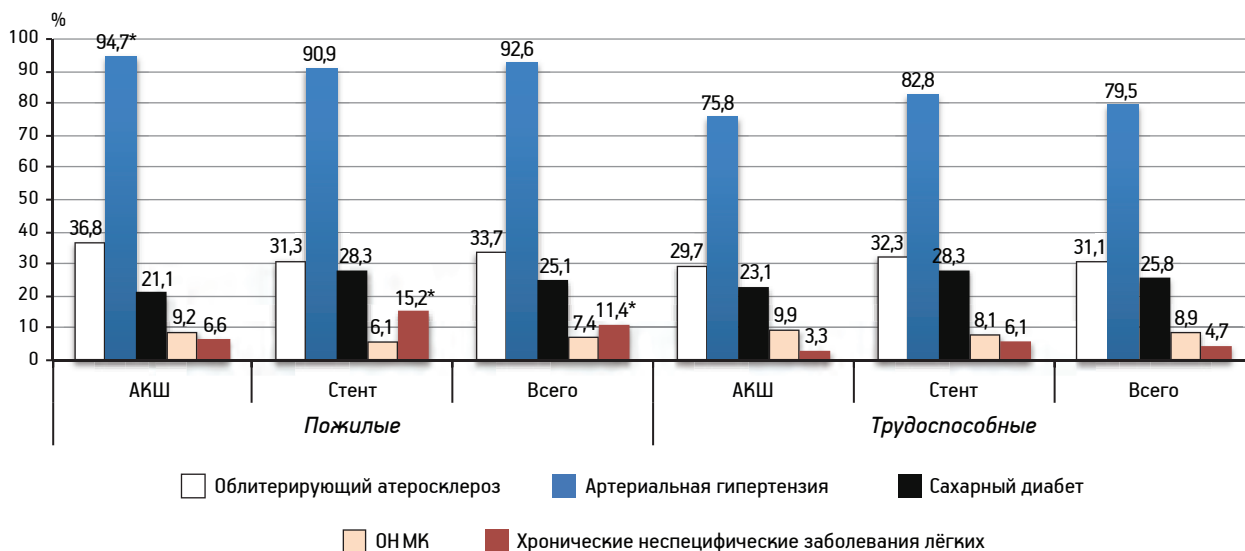


Рис. 2. Частота сопутствующей патологии в группах исследования

* Различия с показателем соответствующей группы трудоспособных пациентов значимы при $p < 0,05$

выраженной соматической отягощённости, это, по результатам нашей работы, не повлияло на основные изучаемые показатели и итоговые результаты интегральной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Регистрацию суточного мониторинга ЭКГ проводили всем больным, в первую очередь для выявления нарушений сердечного ритма и проводимости, а также для оценки динамических изменений процессов реполяризации. В результате анализа записей была установлена сопряженность между возрастом оперированных пациентов и возникновением нарушений проводимости, которые, в основном, были представлены нарушением функции СА- и АВ-узлов. Эти нарушения достоверно чаще встречались в группе пожилых по сравнению с группой трудоспособных пациентов (61,7 и 43,7 % случаев, соответственно, $\chi^2 = 11,87$; $p < 0,001$). При этом вид реваскуляризации не оказывал влияния на выраженность нарушения проводимости ни в пожилом, ни трудоспособном возрасте. Известно, что подобная структура распределения наблюдается и в общей популяции, безотносительно к наличию ИБС и хирургической реваскуляризации миокарда [2]. В этой связи, проанализированы результаты суточного мониторинга ЭКГ в соответствии с принятыми в практике МСЭ градациями нарушений ритма и проводимости [5] (табл. 1).

Установлено, что «жизнеопасные» (значительно выраженные) нарушения в обеих группах наблюдали редко (6,3 % случаев — у пожилых и 6,8 % — у трудоспособных, $p > 0,05$), а «гемоди-

намически значимые» (выраженные) по частоте встречаемости были сопоставимы (36,6 % — у пожилых и 23,2 % — у трудоспособных, $p < 0,01$). Большинство больных обеих групп имели умеренные или незначительно выраженные аритмии, не влиявшие на ограничения жизнедеятельности. При этом вид реваскуляризации не оказывал влияния на выраженность нарушения проводимости ни в пожилом, ни в трудоспособном возрасте.

Ишемическая депрессия сегмента ST (более 1 мм) достоверно чаще отмечалась в группе пациентов трудоспособного возраста (41,6 и 27,4 % случаев, соответственно, $p < 0,01$). В то же время, неишемическая депрессия сегмента ST (менее 1 мм) — неспецифические нарушения процессов реполяризации — напротив, чаще встречалась у пожилых пациентов, особенно перенёсших АКШ. В группе стентирования такая закономерность отсутствовала (табл. 2). Однако наш опыт свидетельствует о том, что к оценке данного критерия необходимо подходить наиболее осторожно. Нарушения реполяризации крайне сложны в интерпретации [10], имеют низкую прогностическую ценность [3], зачастую субъективно трактуются специалистом функциональной диагностики, что обуславливает их малопригодность для принятия объективного решения. В силу данных причин, этот показатель учитывался нами как дополнительный.

При оценке сократительной функции миокарда учитывали, что ФВ является одним из основных критериев, напрямую влияющих на выбор конкретного варианта реваскуляризации миокарда.

Таблица 1

Распределение пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда по нарушениям ритма сердца, %

Нарушения ритма	Пожилые						Трудоспособные						Всего	
	АКШ		стенг		всего		АКШ		стенг		всего		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Выраженные	27	35,5	37	37,4	64	36,6**	17	23,9	27	27,3	44	23,2	108	29,6
Значительно выраженные	4	5,3	7	7,1	11	6,3	7	9,9	6	6,1	13	6,8	24	6,6
Умеренные	26	34,2	32	32,3	58	33,1	29	40,8	30	30,3	59	31,1	117	32,1
Незначительные	10	13,2	13	13,1	23	13,1	16	22,5	13	13,1	29	15,3	52	14,2
Нет	9	11,8*	10	10,1*	19	10,9**	2	2,8	23	23,2	45	23,7	64	17,5
<i>Итого</i>	76	100,0	99	100,0	175	100,0	91	100,0	99	100,0	190	100,0	365	100,0
				$\chi^2=0,43; p=0,98$				$\chi^2=14,54; p=0,0058$		$\chi^2=2,37; p=0,67$				

* , ** Различия с показателем соответствующей группы трудоспособных пациентов значимы при $p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно; $\chi^2_{(6)}$ — показатель для итоговых данных (всего) трудоспособных и пожилых пациентов

Таблица 2

Распределение пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда по депрессии сегмента ST, %

Депрессия сегмента ST	Пожилые						Трудоспособные						Всего	
	АКШ		стенг		всего		АКШ		стенг		всего		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Ишемическая (1 мм)	16	21,1 ³⁾ *	32	32,3	48	27,4 ²⁾ *	43	47,3	36	36,4	79	41,6	127	34,8
Не ишемическая	24	31,6 ²⁾ *	37	37,4	61	34,9 ²⁾ *	13	14,3 ¹⁾ *	26	26,3 ¹⁾ *	39	20,5	100	27,4
Не оценить	8	10,5 ¹⁾ *	2	2,0 ¹⁾ *	10	5,7	7	7,7	3	3,0	10	5,3	20	5,5
Нет	27	35,5	28	28,3	55	31,4	23	25,3	31	31,3	54	28,4	109	29,9
<i>Итого</i>	76	100,0	99	100,0	175	100,0	91	100,0	99	100,0	190	100,0	365	100,0

¹⁾ Различия между показателями в группах пациентов данной возрастной категории значимы при $p<0,05$; ²⁾*, ³⁾ различия с показателем соответствующей группы трудоспособных пациентов значимы при $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно

В группе больных, которым произведено АКШ, исходно больше случаев со сниженной систолической функцией миокарда ЛЖ. Тем не менее, их количество у изучаемых больных в общей выборке не достигало существенных величин: ФВ после реваскуляризации была выше 55 % у большинства пациентов как пожилого, так и трудоспособного возраста (73,1 и 67,4 %, соответственно, $p > 0,05$). Во многом это объясняет сопоставимость в распределении стадий ХСН в разных возрастных группах; тем не менее, в группе со стентированием среди пожилых чаще встречалась стадия ПА ХСН (48,5 и 34,3 %, соответственно, $p < 0,05$), тогда как I стадия — среди пациентов трудоспособного возраста (64,6 % против 47,5 %, $p < 0,05$).

Тест с 6-минутной ходьбой при определении ограничения жизнедеятельности расценивается нами не только как показатель, позволяющий объективизировать ФК ХСН, но как проба, имеющая важное значение в оценке переносимости нагрузки вообще, вне зависимости от того, чем эта переносимость ограничена. При этом, с учётом возрастных отличий основной и контрольной групп, было решено ориентироваться не столько на количество пройденных метров, сколько на соответствие пройденного расстояния «привычности ежедневных нагрузок». При использовании подобного критерия установлено, что большинство больных преодолевает за 6 мин расстояние, эквивалентное привычному в повседневной жизни при заданном темпе, причём толерантность к физической нагрузке выше, чем до реваскуляризации миокарда. Достоверные отличия по данному показателю между пациентами пожилого и трудоспособного возраста отсутствовали, вследствие чего диагностированный ФК ХСН как в возрастных группах, так и в зависимости от типа хирургической реваскуляризации миокарда не выявил значимых различий.

На основе изученных критериев, с учётом ряда дополнительных факторов, определяли резюмирующий медико-экспертный показатель — степень нарушения функции кровообращения. При вынесении экспертного решения у большинства больных обеих групп была установлена 2-я степень нарушений функции кровообращения (62,9 % — в основной группе и 61,6 % — в группе сравнения, $p > 0,05$). Также равное распределение пациентов наблюдали при 3-й степени нарушений функции кровообращения. Существенно меньше была доля пациентов с 1-й степенью нарушений (9,7 % — в группе пожилых и 20,5 % — в группе трудоспособных, $p < 0,01$), поэтому, несмотря на то, что

внутри неё было вдвое больше трудоспособных, в целом различия при анализе нарушений функции кровообращения в зависимости от возраста были весьма небольшими.

Значимые различия в отношении реабилитационного прогноза после хирургической реваскуляризации миокарда в зависимости от возраста отсутствовали. В обеих группах большинство пациентов имели относительно благоприятный прогноз (54,3 % — в основной и 52,6 % — в группе сравнения, $p > 0,05$). Благоприятный же прогноз был у наименьшей доли пациентов как пожилого, так и трудоспособного возраста (1,7 и 2,1 %, соответственно, $p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния возраста на реабилитационный прогноз пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда. При анализе данных с учетом вида реваскуляризации было установлено, что достоверные различия также отсутствовали.

Анализ итогового установления группы инвалидности продемонстрировал, что медико-экспертная оценка состояния реваскуляризованных больных позволила не признать инвалидами лишь 2,1 % трудоспособных пациентов; у пожилых подобных решений вынесено не было. Однако доля пациентов, признанных инвалидами меньшей группы, чем до реваскуляризации, была значимо больше и составила среди трудоспособных 20,5 %, среди пожилых — 8,0 %. В большинстве случаев подобные изменения касались группы стентирования, в которой также достоверно чаще отмечали отсутствие динамики после оперативного вмешательства (13,1 и 2,0 %, соответственно, $p < 0,01$). Большинству больных обеих групп была подтверждена прежде имевшаяся группа инвалидности; пациентов, которым группа инвалидности была утяжелена, не было. Значимые различия в структуре групп инвалидности в зависимости от возраста отсутствовали (табл. 3).

Указанные данные свидетельствуют о высокой результативности реваскуляризации миокарда при ИБС в отношении предотвращения прогрессирования инвалидизации вне зависимости от возраста больных и, в ряде случаев, — о возможности частичной реабилитации (нестойкой нормализации клинико-функциональных показателей, при которой возможно частичное восстановление нормальной жизнедеятельности и трудоспособности, регламентированное установлением группы инвалидности).

Распределение пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда по ограничению жизнедеятельности / группа инвалидности, %

Группа инвалидности	Пожилые				Трудоспособные				Всего			
	АКШ		стент		всего		АКШ		стент		всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
II	39	51,3	50	50,5	89	50,9	46	50,5	38	38,4	84	44,2
III	36	47,4	48	48,5	84	48,0	36	39,6	47	47,5	83	43,7
Нет	1	1,3 ^{1)*}	1	1,0 ^{2)*}	2	1,1 ^{3)*}	9	9,9	14	14,1	23	12,1
Итого	76	100,0	99	100,0	175	100,0	91	100,0	99	100,0	190	100,0

Примечание. Различия с показателем соответствующей группы трудоспособных пациентов значимы при: ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$

Выводы

Таким образом, изучение результатов хирургической реваскуляризации миокарда в зависимости от возраста пациентов позволило прийти к следующим выводам.

Среди пожилых пациентов достоверно чаще регистрировали лиц без признаков стенокардии. Рецидив стенокардии, который отмечали достоверно реже, провоцировался как повседневными, так и чрезмерными нагрузками.

В основной группе достоверно чаще регистрировали нарушения проводимости и гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, но их доля была относительно невелика. Несмотря на то, что у пожилых пациентов достоверно чаще диагностировали нарушения процессов реполяризации, ишемическую депрессию сегмента ST выявляли реже.

В основной группе значимо реже диагностировали 1-ю степень нарушений функции кровообращения.

Среди пожилых пациентов отсутствовали случаи полной реабилитации и более редки случаи частичной реабилитации.

По остальным показателям значимые различия между возрастными группами отсутствовали. Не были выявлены и достоверные различия степени инвалидизации пациентов в зависимости от возраста.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значительного влияния возраста на результаты хирургической реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов по сравнению с трудоспособными.

Результаты исследования дают основания шире рекомендовать операции хирургической реваскуляризации миокарда для лечения ИБС у пожилых пациентов, поскольку их эффективность сопоставима с результатами лечения в более молодом возрасте. Особое значение при этом приобретает правильная экспертно-реабилитационная тактика в отношении больных с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда. Она станет основой разработки адекватной реабилитационной программы, которая позволит уменьшить ограничения жизнедеятельности пациентов, а трудоспособным лицам — вернуться к показанным видам труда. В конечном итоге, это будет иметь значительный экономический эффект, что особенно важно в связи с увеличивающимся количеством кардиохирургических операций по поводу ИБС, а также растущей долей лиц пожилого возраста в структуре населения.

Литература

1. Барбухатти К. О., Белаш С. А., Болдырев С. Ю. и др. Кардиохирургическая помощь пожилым пациентам // *Анналы хирургии*. 2011. № 4. С. 32–38.
2. Голшмид М. В. Нарушения ритма и проводимости сердца у лиц пожилого возраста // *Диабет. Образ жизни*. 2006. № 3. С. 14–15.
3. Гольдштайн Р. Э., Холмбоу Э. С. Показатели прогноза ишемической болезни сердца — готовы ли они для широкого применения? // *Международ. мед. журн.* 1999. № 7–8. С. 384–385.
4. Енокян Л. Ж., Дроздов В. В. Сопутствующая патология в оценке факторов риска при хирургическом лечении ИБС у лиц пожилого возраста // *Клин. физиол. кровообращения*. 2009. № 2. С. 11–18.

5. Заболотных И. И., Кантемирова Р. К. Критерии ограничения жизнедеятельности инвалидов с нарушением ритма сердца вследствие ИБС: Метод. пособие. СПб., 2012.

6. Коваль М. Особенности ведения пожилых больных с сердечной недостаточностью // *Med. Rev.* 2009. Т. 2 (07). С. 48–54.

7. Малева Т. М., Синявская О. В. Повышение пенсионного возраста: ProetContra // *Журн. новой эконом. ассоциации.* 2010. № 8. С. 12–14.

8. Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы / Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) №1013н. М., 2009.

9. Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России: Программа Министерства здравоохранения и социального развития РФ. СПб., 2008.

10. Рябыкина Г. В. Диагностика ишемии миокарда у больных с коронарогенной и некоронарогенной патологией при холтеровском мониторировании электрокардиограммы // *Вестн. аритмологии.* 2003. № 32. С. 8–11.

11. Титков Ю. С., Козлов К. Л., Коротков Д. А., Титков А. Ю. Особенности реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // *Успехи геронтол.* 2003. № 11. С. 80–83.

12. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. Task force for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of european society of cardiology // *Europ. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 19. P. 2388–442.

13. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 3. P. 480–486.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 741–748

R. K. Kantemirova^{1,2}, Z. D. Fidarova¹, S. V. Serdyukov^{1,2}, V. Kh. Khavinson³, M. M. Chiritso¹

FEATURES OF LIVING ACTIVITY LIMITATIONS OF ELDERLY PEOPLE WITH HEART ISCHEMIC DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

¹ G. A. Albrecht Saint-Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067;

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

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

The article presents a comparative analysis of vital activity restriction in patients with coronary heart disease (CHD) after surgical myocardial revascularization in elderly and working age patients. It is demonstrated that elderly patients have some features of vital activity restriction, which is necessary to take into account in medical social expertise and rehabilitation program development.

Key words: coronary heart disease, surgical myocardial revascularization, vital activity restriction, elderly patients, working age patients

Р. К. Кантемирова

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА ПО ОБРАЩАЕМОСТИ В БЮРО МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: terapium@yandex.ru;
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург,
Кирочная ул., 41

В статье изложены данные о первичной и повторной инвалидности у лиц пожилого возраста вследствие болезней системы кровообращения по результатам освидетельствования граждан в Бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в период с 2006 по 2012 г. Отражены особенности уровня, структуры, динамики и распределения по группам инвалидности в пенсионном возрасте в сравнении с группой инвалидов трудоспособного возраста. Выявлено последовательное снижение численности инвалидов за 7 лет как в целом, так и в обеих возрастных группах, увеличение доли инвалидов I и III группы и уменьшение доли инвалидов II группы, причем динамика в группе пенсионного возраста значительнее, чем в группе трудоспособного возраста. Показатель лиц, повторно признанных инвалидами, уменьшился.

Ключевые слова: *медико-социальная экспертиза, первичная и повторная инвалидность, болезни системы кровообращения, группы инвалидности, пенсионный возраст*

В последние десятилетия в Российской Федерации сохраняются неблагоприятные медико-демографические показатели здоровья населения. Имеет место процесс депопуляции населения, когда смертность превышает рождаемость, показатели продолжительности жизни населения остаются низкими, сохраняется рост показателей заболеваемости и инвалидности [1]. Высокие показатели заболеваемости, инвалидности и смертности во многом обусловлены увеличением абсолютного числа и удельного веса лиц пенсионного возраста в структуре населения [3]. Одним из важнейших направлений государственной политики в проблеме здравоохранения является сохранение и укрепление здоровья населения, от чего напрямую зависит социально-экономическое развитие страны.

Инвалидизация лиц пенсионного возраста является актуальной проблемой не только для органов здравоохранения и социальной защиты, но и для исполнительных и законодательных органов всех уровней иерархической вертикали управления государства [4]. Именно поэтому вопросы анализа и оценки, а также прогнозирования инвалидности, особенно среди лиц пенсионного возраста, занимают передовое место в системе здравоохранения [2, 4].

Целью работы явилось изучение динамики распространенности и структуры инвалидности населения Санкт-Петербурга по данным городского Бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) в период с 2006 по 2012 г. и сравнительная характеристика показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения групп населения трудоспособного и пенсионного возраста.

Материалом исследования являлись данные формы государственной статистической отчетности (ф7-собес) о результатах первичного и повторного освидетельствования граждан старше 18 лет в БМСЭ Санкт-Петербурга. Методы исследования — ретроспективный анализ, сравнительно-сопоставительный синтез. Рассчитывали показатели уровня инвалидности на 10 000 населения и структуры инвалидности в зависимости от возраста, группы инвалидности. Проанализированы показатели общей инвалидности населения и инвалидности вследствие болезней системы кровообращения.

Анализ первичной инвалидности по обращаемости в БМСЭ Санкт-Петербурга за 7 лет (2006–2012 гг.) выявил, что инвалидность сокра-

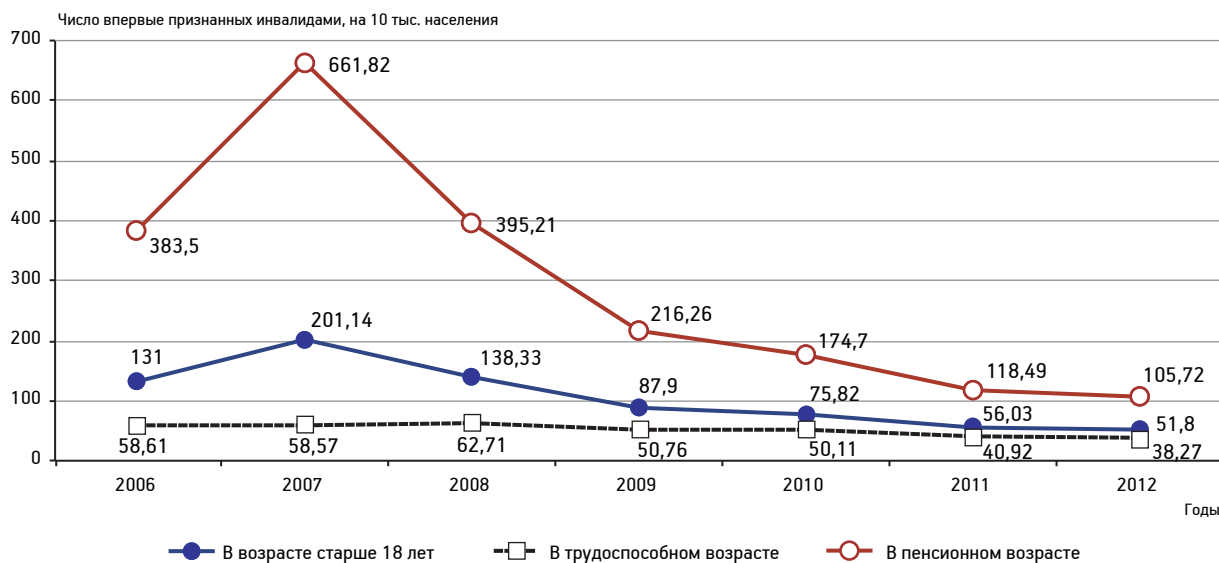


Рис. 1. Динамика первичной инвалидности граждан 18 лет и старше по Санкт-Петербургу (на 10 000 населения)

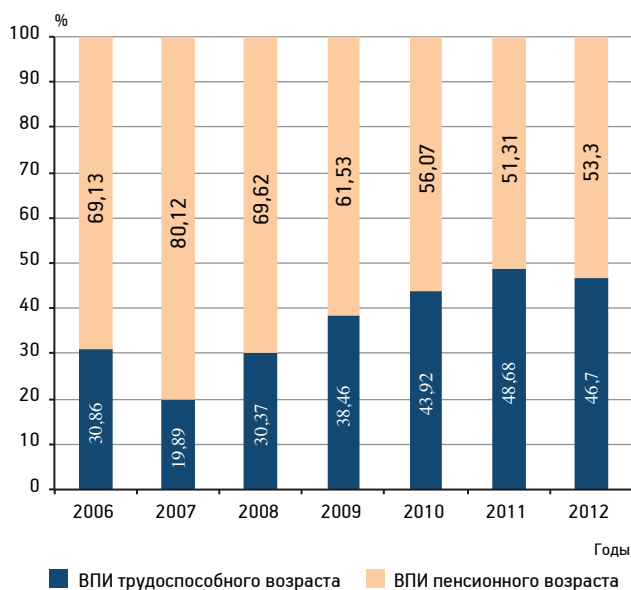


Рис. 2. Возрастная структура впервые признанных инвалидами (ВПИ) в возрасте старше 18 лет в Санкт-Петербурге в динамике за 2006–2012 гг.

тилась в 2 раза. В группе населения трудоспособного возраста инвалидность колеблется с тенденцией к снижению уровня с 58,61 до 38,27 на 10 000 населения (рис. 1). Наиболее высокий уровень инвалидности отмечен в 2007 г. в группе населения пенсионного возраста, который превышал уровень инвалидности населения в возрасте старше 18 лет в 3,2 раза, а показатель трудоспособного возраста — в 11,3 раза, к 2009 г. показатель значительно снижается, но в 2012 г. превышает показатель трудоспособного возраста в 2,0 раза. В среднем за

7 лет в общей структуре первичной инвалидности наибольшую долю составляли лица пенсионного возраста — 67,94 % (39 084 чел.).

В динамике возрастной структуры инвалидности в период с 2006 по 2009 г. отмечено значительное — в 2 раза и более — превышение группы лиц пожилого возраста над группой трудоспособных, а в 2010 и 2011 гг. доли лиц пожилого и трудоспособного возраста близки, соответственно, в 2010 г. — 43,92 и 56,07 %, в 2011 г. — 48,68 и 51,31 %, в 2012 г. — 53,3 и 47,7 % (рис. 2).

В структуре инвалидности лиц пенсионного возраста наибольшую долю составляли инвалиды вследствие болезней системы кровообращения — 89,23 % (34 875 чел.). Первичная инвалидность опережающими темпами сокращалась в 2006–2012 гг. за счет болезней системы кровообращения (на 36,2 %).

Убыль численности инвалидов началась с 2008 г. (табл. 1). Относительно предыдущего года численность инвалидов сократилась в группе трудоспособного возраста в 2008 г. на 12,38 %, в 2011 г. — на 17,88 %, а в группе пенсионного возраста, соответственно, на 44,70 и 36,92 %. В 2012 г. численность инвалидов трудоспособного возраста осталась прежней, а численность инвалидов пенсионного возраста возросла на 22,41 %. В 2009 и 2010 гг. по группе инвалидов трудоспособного возраста отмечен некоторый рост, тогда как по группе пенсионного возраста, напротив, убыль, соответственно, на 45,97 и 26,08 %. Темп убыли численности инвалидов вследствие болезней

Структура первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения с учетом возраста в Санкт-Петербурге за 2006–2012 гг.

Год	Темп роста / убыли		Возрастная структура	
	трудоспособный возраст	пенсионный возраст	трудоспособный возраст	пенсионный возраст
2006	–	–	15,0	85,0
2007	100,26	185,92	8,7	91,3
2008	87,62	55,30	15,5	84,5
2009	100,84	54,03	21,9	78,1
2010	103,90	73,92	28,4	71,6
2011	82,12	63,08	34,0	66,0
2012	82,16	86,67	68,8	31,2

системы кровообращения был выше в группе пенсионного возраста в 3 раза в 2008 г. и в 2 раза — в 2011 г. В 2012 г. рост по группе инвалидов пенсионного возраста составил 15,33 %.

Численность инвалидов вследствие болезней системы кровообращения сократилась за 7 лет в 3 раза, то есть на 66,65 % относительно 2006 г., трудоспособного возраста уменьшилась — в 1,32 раза (на 24,35 %), а пожилого возраста — в 3,86 раза (на 74,09 %).

Удельный вес лиц с патологией сердечно-сосудистой системы за 7 лет (с 2006 по 2012 г.) составлял 79,45 % со следующей динамикой: 85,0 % в 2006 г. со снижением до 78,1 % в 2009 г.; 71,6 % в 2010 г. и 66,0 % в 2011 г., а в 2012 г. — 31,2 %. Доля инвалидов вследствие болезней системы кровообращения пенсионного возраста превышала долю инвалидов трудоспособного возраста в 2–10 раз в разные годы, в среднем за все годы — в 4,8 раза. В 2012 г. доля инвалидов трудоспособного возраста более чем в 2 раза превышала долю инвалидов пенсионного возраста.

Проведен анализ контингента впервые признанных инвалидами с учетом классов болезней по МКБ 10-го пересмотра (табл. 2). Лидирующее место занимает ИБС, на втором месте — цереброваскулярные болезни, далее следуют болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. В динамике структуры болезней системы кровообращения у впервые признанных инвалидами за 7 лет (2006–2012 гг.) отмечен рост доли ИБС на 11,3 % (30,45 % от показателя 2006 г.), доли цереброваскулярных болезней — на 8,3 % (32,29 %) и снижение доли хронических ревматических болезней сердца — на 0,25 % (50,0 %), доли болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, — на 5,27 % (51,17 %),

доли других форм болезней — на 12,5 % (на 47,35 % — более чем в 2 раза).

Изучены особенности динамики инвалидности вследствие болезней системы кровообращения по группам инвалидности (табл. 3): по всем группам инвалидности отмечен прирост показателя в группе трудоспособного возраста — в 2007, 2008, 2010 и 2012 гг., а в группе пенсионного возраста — в 2007, 2010 и 2012 гг.

В целом за 7 лет по I группе инвалидов трудоспособного возраста показатель в 2012 г. относительно 2006 г. вырос на 23,48 %, а по группе пенсионного возраста — уменьшился на 10,05 %; по II группе инвалидов трудоспособного возраста показатель уменьшился на 49,27 %, а по группе пенсионного возраста — на 86,64 %; по III группе инвалидности в трудоспособном возрасте показатель уменьшился на 3,74 %, а по группе пенсионного возраста — на 40,62 %.

Анализ структуры инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в зависимости

Структура болезней системы кровообращения у впервые признанных инвалидами в возрасте 18 лет и старше в динамике за 2006–2012 гг., %

Болезни системы кровообращения	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Хронические ревматические болезни сердца	0,5	1,9	0,6	0,8	0,8	0,8	0,75
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	10,3	9,0	9,8	8,3	8,4	7,8	5,13
ИБС	37,1	33,0	40,9	41,2	45,2	47,0	48,4
Цереброваскулярные болезни	25,7	23,6	21,1	26,1	27,9	31,8	34,0
Другие формы	26,4	32,4	27,6	23,6	17,6	12,6	10,9
Болезни системы кровообращения (всего)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Темп роста болезней системы кровообращения у первично признанных инвалидами в возрасте 18 лет и старше в динамике за 2006–2012 гг., %

Год	Трудоспособный возраст			Пенсионный возраст		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
2006	–	–	–	–	–	–
2007	121,96	104,14	102,39	144,97	180,77	219,11
2008	107,45	108,66	107,84	62,29	54,29	58,93
2009	74,20	76,89	86,82	84,63	48,16	73,99
2010	177,69	92,65	113,99	172,93	66,25	85,27
2011	76,19	69,31	90,42	72,85	51,66	83,00
2012	92,6	88,35	97,40	93,41	84,49	87,85

Таблица 4

Структура первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения с учетом возраста по группам инвалидности в динамике за 2006–2012 гг., %

Год	Трудоспособный возраст			Пенсионный возраст		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
2006	2,6	51,1	46,3	2,4	81,9	15,7
2007	3,0	51,3	45,7	1,9	79,6	18,5
2008	3,0	51,5	45,5	2,1	78,1	19,7
2009	2,8	48,7	48,6	3,4	69,7	27,0
2010	4,7	42,8	52,5	4,9	61,0	31,1
2011	4,4	36,8	58,8	9,1	50,0	40,9
2012	4,3	34,6	61,1	9,8	48,7	41,5

от тяжести группы инвалидности выявил следующие особенности (табл. 4): по I группе удельный вес инвалидов трудоспособного возраста увеличился на 1,7% (в 1,65 раза), тогда как удельный вес пенсионного возраста — на 7,4% (в 4,08 раза); по II группе удельный вес инвалидов трудоспособного возраста уменьшился на 16,5% (в 1,47 раза), а удельный вес группы пенсионного возраста — на 33,2% (в 1,68 раза); по III группе инвалидности отмечен более значительный рост удельного веса группы пенсионного возраста — на 25,8% (в 2,64 раза) по сравнению с группой трудоспособного возраста — на 14,8% (в 1,32 раза).

В бюро МСЭ по Санкт-Петербургу всего повторно освидетельствовано в 2006 г. 123 304 чел., в 2007 г. — 126 014 чел., в 2008 г. — 123 257 чел., в 2009 г. — 103 382 чел., в 2010 г. — 96 128 чел., в 2011 г. — 82 124 чел., в 2012 г. — 80 911 чел.

Общее число повторно признанных инвалидами составило в 2006 г. 69 438 чел., в 2007 г. — 77 062 чел., в 2008 г. — 75 519 чел., 2009 г. — 62 756 чел., в 2010 г. — 58 467 чел., в 2011 г. — 49 351 чел., в 2012 г. — 49 243 чел.

и уменьшилось за 7 лет на 20 195 чел. (29,08%). В среднем лица пожилого возраста составили 11 722,86 чел. (18,57%).

Численность инвалидов пожилого возраста увеличилась за 7 лет на 6 226 чел. (65,82%), а трудоспособного возраста — уменьшилась на 26 421 чел. (44,05%).

Анализ повторной инвалидности по обращаемости в БМСЭ Санкт-Петербурга за 7 лет (2006–2012 гг.) выявил снижение уровня инвалидности населения старше 18 лет на 34,92%, в группе населения трудоспособного возраста — на 42,86% и увеличение уровня инвалидности в группе пенсионного возраста (рис. 3). Наиболее высокий уровень инвалидности отмечен в 2007 г. во всех исследуемых группах, а в группе населения трудоспособного возраста показатель выше, чем в группе населения пенсионного возраста.

По сравнению с 2011 г. удельный вес лиц пожилого возраста среди повторно признанных инвалидами снизился на 41,7%. В структуре повторно признанных инвалидами удельный вес женщин

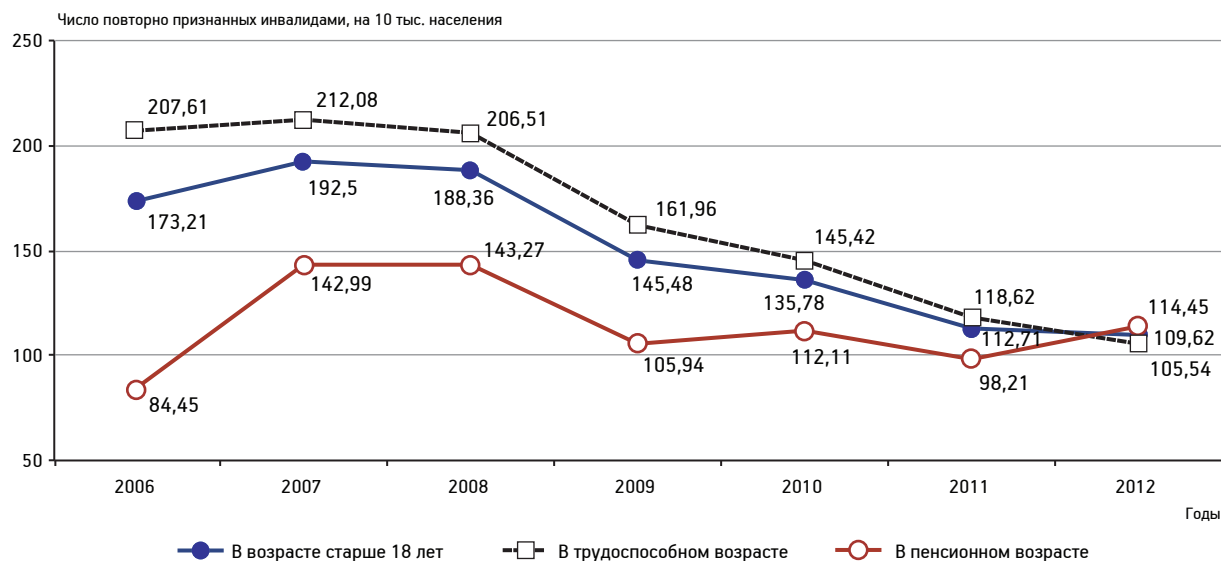


Рис. 3. Динамика показателя повторно признанных инвалидами граждан 18 лет и старше по Санкт-Петербургу (на 10 000 населения)

уменьшился с 44,18 % в 2011 г. до 42,85 % — в 2012 г.

Во всех анализируемых группах численность повторно признанных инвалидами в 2007–2009 гг. ежегодно (относительно предыдущего года) сокращается, в 2010 г. возрастает и вновь уменьшается в 2011 г. (табл. 5). В 2012 г. отмечен рост показателя во всех анализируемых группах, и наиболее существенно — в группе пенсионного возраста.

За 7 лет численность повторно признанных инвалидами в группе пенсионного возраста сократилась в 1,36 раза, а в группе трудоспособного возраста — только в 1,11 раза.

Анализ структуры контингента повторно признанных инвалидами с учетом классов болезней по МКБ 10-го пересмотра (табл. 6) показал, что лидирующее место занимает ИБС: в 2006 г. — 42,4 % и в 2012 г. — 46,9 %, на втором месте — цереброваскулярные болезни — соответственно, 32,5 и 35,9 %, далее следуют другие формы и болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. В динамике структуры болезней системы кровообращения за 7 лет (2006–2012 гг.)

отмечен рост доли ИБС на 4,5 % (10,61 % от показателя 2006 г.), доли цереброваскулярных болезней — на 3,4 % (10,46 %) и уменьшение доли хронических ревматических болезней сердца — на 1,0 % (45,40 %), доли болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, — на 4,3 % (46,74 %), доли других форм болезней — на 5,1 % (на 37,22 %).

По всем нозологическим формам болезней системы кровообращения численность повторно признанных инвалидами в 2007–2009 гг. ежегодно (относительно предыдущего года) сокращается, в 2010 г. — возрастает (табл. 7). В 2011 г. продолжается рост численности повторно признанных инвалидами вследствие болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и ИБС, а численность повторно признанных инвалидами вследствие хронических ревматических болезней сердца, цереброваскулярных болезней — сократилась. В 2012 г. по-прежнему отмечен рост всех показателей, за исключением показателя болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, который уменьшился на 38,6 % относительно 2011 г.

Таблица 5

Численность повторно признанных инвалидами в возрасте 18 лет и старше по возрастным группам (темп роста, %)

Возрастная группа	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Старше 18 лет	–	111,0	98,0	83,1	93,2	84,4	99,8
Трудоспособного возраста	–	101,4	97,0	83,5	90,2	83,0	90,9
Пенсионного возраста	–	171,5	101,6	81,6	104,2	88,9	125,9

**Структура болезней системы кровообращения у повторно признанных инвалидами
в возрасте 18 лет и старше в динамике за 2006–2012 гг., %**

Болезни системы кровообращения	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Хронические ревматические болезни сердца	2,2	1,9	1,7	1,7	1,6	1,3	1,2
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	9,2	8,8	7,9	7,9	6,8	7,7	4,9
ИБС	42,4	41,0	41,9	42,2	42,1	45,2	46,9
Цереброваскулярные болезни	32,5	30,4	31,9	33,2	34,9	33,3	35,9
Другие формы	13,7	17,8	16,7	15,0	14,5	12,5	8,6
Болезни системы кровообращения (всего)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 7

**Темп роста болезней системы кровообращения у повторно признанных инвалидами
в возрасте 18 лет и старше в динамике за 2006–2012 гг., %**

Болезни системы кровообращения	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Болезни системы кровообращения, из них:	–	121,9	98,8	76,7	92,9	88,4	97,2
хронические ревматические болезни сердца	–	102,6	87,9	77,1	88,7	70,7	94,2
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	–	117,3	88,1	77,1	80,0	100,4	61,8
ИБС	–	117,9	100,8	77,3	92,9	94,9	101,0
цереброваскулярные болезни	–	114,1	103,5	80,0	97,7	84,2	104,9

В структуре повторно признанных инвалидами по патологии системы кровообращения у лиц пожилого возраста инвалиды I группы составили 26,1% (1 889 чел.), II группы — 33,5% (2 425 чел.), III группы — 49,8% (2 921 чел.).

Анализ повторной инвалидности в группе лиц пожилого возраста показывает, что по-прежнему на первом месте болезни системы кровообращения — 17 690 чел. (35,9%); на втором — психические расстройства — 8 323 чел. (16,9%); на третьем — злокачественные новообразования — 5 453 чел. (11,07%); на четвертом — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 4 372 чел. (8,87%).

Основные причины инвалидности при патологии системы кровообращения в группе лиц пожилого возраста: цереброваскулярные болезни — 2 988 чел. (41,2%); ИБС — 2 923 чел. (40,4%); болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, — 135 чел. (1,8%); ревматические болезни сердца — 58 чел. (0,8%).

Из числа переосвидетельствованных граждан инвалидность установлена бессрочно 15 935 чел. (19,34%), трудоспособными признаны 3 320 чел. (4%).

Заключение

Анализ инвалидности населения старше 18 лет по обращаемости в Бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга за 7 лет (2006–2012 гг.) выявил следующие особенности.

Наиболее высокий уровень инвалидности отмечен в 2007 г. в группе населения пенсионного возраста, который превышал уровень инвалидности населения старше 18 лет в 3,2 раза, трудоспособного возраста — в 11,3 раза, затем показатель ежегодно уменьшался и в 2012 г. превышал показатель трудоспособных в 2,0 раза.

Доля инвалидов вследствие болезней системы кровообращения пенсионного возраста превышала долю инвалидов трудоспособного возраста в среднем за все годы — в 4,8 раза.

Доли инвалидов I и III группы увеличились за 7 лет, а доля инвалидов II группы уменьшилась, причем в группе пенсионного возраста значительно, чем в группе трудоспособного возраста.

Общий уровень лиц, повторно признанных инвалидами, значительно выше, чем уровень впервые признанных инвалидами в 2011 г., — 49,4 на 10 тыс. взрослого населения. По сравнению с 2011 г. показатель лиц, повторно признанных инвалидами, уменьшился с 58,5 (2011 г.) до 49,2 (2012 г.) на 15,9%. Лица пенсионного возраста, повторно

признаннын инвалидами, составляют 31,9 %, пре-валируют инвалиды III группы (49,8 %).

Полученные данные о динамике и структуре инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в зависимости от возраста и тяжести позволят планировать деятельность специалистов Бюро медико-социальной экспертизы в Санкт-Петербурге, индивидуальные программы реабилитации для инвалидов пожилого возраста и меры социальной защиты.

Литература

1. Гришина Л. П., Лунев В. П., Кардаков Н. Л., Байраков В. И. Особенности первичной инвалидности взрослого

населения в Российской Федерации в 2005 г. // Мед.-соц. эк-пер. и реабилитация. М., 2007. №1. С. 22–25.

2. Ишутина И. С., Заболотных И. И., Кантемирова Р. К. и др. Особенности возрастных изменений сердца при определении ограничений жизнедеятельности больных сахарным диабетом // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 474–477.

3. Кантемирова Р. К., Фидарова З. Д., Чернякина Т. С. и др. Характеристика контингента лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней системы кровообращения в СПб в период 2006–2012 гг. // В сб.: XVIII Рос. нац. конгр. с междунар. участием «Человек и его здоровье». СПб., 2013. № 4 (54). С. 11–14.

4. Лунев В. П. Структура и уровень первичной инвалидности по классам болезней лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации в динамике за 12 лет (1994–2005) // Мед.-соц. эк-пер. и реабилитация. 2006. № 4. С. 25–27.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 749–755

R. K. Kantemirova

ANALYSIS OF DISABILITY RESULTING FROM CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS OF RETIREMENT AGE UPTAKE BUREAU OF MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION IN SAINT-PETERSBURG

G. A. Albrecht Saint-Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; e-mail: terapium@yandex.ru;

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015

The article demonstrate data on the primary and re-disability in the elderly, due to coronary artery disease and the results of expert assessment of citizens in the Bureau of Medical and Social Expertise of St. Petersburg from 2006 to 2012. The features of the level, structure, dynamics and distribution by disability groups in the retirement age are presented in comparison with the group of disabled people of the able-bodied age. During 7 year period of observation the consistent decline in the number of disabled people in both age groups was revealed. The increase in the number of the first and the third group disabled persons and the decrease in the number of people with second group of disability was found. The dynamics of disability in the retirement age group was greater than in the group of able-bodied age.

Key words: *medical and social assessment, primary and repeated disability, coronary artery disease, disability group, able-bodied age*

Я. Л. Габинский¹, А. М. Шимкевич²

ОСОБЕННОСТИ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

¹ Уральский институт кардиологии, 620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78а; ² Центр восстановительной медицины и реабилитации «Озеро Чусовское», 620053 Екатеринбург, пос. Чусовское озеро, ул. Мира, 1; e-mail: AMShimkevich@gmail.com

Обсуждаются подходы к реперфузионной терапии у пациентов старческого возраста в зависимости от исходного уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенного по формуле MDRD, при поступлении в клинику с диагнозом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Проанализированы осложнения и показатели летальности в зависимости от выбора метода реперфузии при СКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м². Снижение СКФ является отягощающим фактором, увеличивающим показатели госпитальной и годовой летальности, а также числа осложнений острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, сниженная функция почек

Среди причин смертности населения в России, как и в большинстве развитых стран, ведущее место занимают болезни системы кровообращения. Начиная с 1975 г., доля умерших от этой патологии прочно занимает первое место в структуре общей смертности населения [5, 9]. Лицам пожилого и старческого возраста в большей степени свойственна полиморбидность и стертость клинической симптоматики, что утяжеляет течение и диагностику ургентных заболеваний и состояний, к которым относится и острый коронарный синдром. Экстренную ангиопластику в России круглосуточно проводят только в нескольких медицинских центрах крупных городов, поэтому этот метод лечения практически не влияет на статистику исходов заболевания в целом по стране. Казалось бы, тромболитическая терапия, которая требует значительно меньших финансовых и организационных затрат, должна проводиться повсеместно, но даже она выполняется далеко не во всех медицинских учреждениях, где это необходимо [1]. Данные, полученные в популяционных исследованиях, свидетельствуют, что хроническая болезнь почек встречается особенно часто среди лиц старших возрастных групп [6, 8]. Снижение скорости клубочковой фильтра-

ции (СКФ) рассматривают в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [2–4]. Нарушения функции почек являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сердечно-сосудистая смертность у пациентов, находящихся на гемодиализе, в 10–30 раз выше, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований показывают, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти, а также повторных событий у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. Анализ регистров больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST по исследованиям TIMI-10B, TIMI-14 (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase 10B, Phase 14) и InTIMI-II (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) показал, что ухудшение функционального состояния почек сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 52% [7, 12]. Было установлено, что умеренное снижение креатинина сыворотки крови до 1,5–2,4 мг/дл сопровождается увеличением риска смерти в течение первого года с момента развития ИМ в 2–3 раза [8]. По данным канадского регистра GRACE, включившем 11 774 больных с острым ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардией, СКФ 30–60 мл/мин на 1,73 м² увеличивала риск смерти в 2,09 раза, а при СКФ < 30 мл/мин на 1,73 м² вероятность летального исхода возрастала до 4 раз [11].

Целью работы явилось изучение влияния состояния функции почек, определенное расчетом

СКФ по формуле MDRD при поступлении в стационар, на основании анализа госпитальных и отдаленных результатов различных методов реваскуляризации миокарда у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST*, таких как эффективная тромболитическая терапия (ТЛТ), первичная чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и фармакоинвазивная стратегия (ФИС) на госпитальную и отдаленную летальность, а также число госпитальных осложнений.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена полностью ретроспективно. Набор материала осуществляли когортным методом. В исследование были включены 102 пациента 75–87 лет, средний возраст — $78,5 \pm 3,3$ года, среди них 39 (38,2 %) мужчин и 63 (61,8 %) женщины. Все пациенты были разделены на три равные группы:

- 34 больным 75–86 лет (средний возраст — $79,6 \pm 3,7$ года, мужчин — 13 (38,2 %), женщин — 21 (61,8 %)) выполняли только фармакологическую реперфузию тромболитической терапией (ТЛТ) на догоспитальном или госпитальном этапе, с положительной ЭКГ-динамикой к 3-му часу (группа ТЛТ); пациентов со СКФ 30–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ было 23, со СКФ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и более — 11;

- 34 больным 75–87 лет (средний возраст — 78 ± 3 года, мужчин — 12 (35,3 %), женщин — 22 (64,7 %)) была выполнена первичная ЧТКА со стентированием или ангиопластикой ИСКА (группа первичной ЧТКА); пациентов со СКФ 30–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ было 18, со СКФ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и более — 16;

- 34 пациентов 75–85 лет (средний возраст — $77,8 \pm 3$ года, мужчин — 14 (41,2 %), женщин — 20 (58,8 %)) подвергли комбинированной фармакологической и катетерной реперфузии (группа

ФИС); пациентов со СКФ 30–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ было 16, со СКФ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и более — 18.

В исследование пациентов включали при соблюдении следующих условий:

- ангинозный приступ продолжительностью более 20 мин;
- давность развития симптомов ИМ к моменту госпитализации <12 ч;
- для группы ТЛТ достижение ЭКГ-критериев реперфузии (снижение сегмента *ST* >50 % от исходного в отведении, где его подъем был максимальным через 180 мин от начала ТЛТ);
- возраст 75–89 лет;
- наличие лабораторного подтверждения ИМ в виде повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), МБ-фракции КФК и/или уровня тропонина I;
- достижение личного или телефонного контакта с пациентом или его ближайшими родственниками в течение месяца после его включения в исследование.

Критериями исключения больных из исследования были:

- давность развития симптомов ИМ к моменту поступления >12 ч;
- отсутствие ЭКГ-критериев реперфузии к 180-й минуте от начала реперфузионной терапии в группе успешной ТЛТ;
- ОНМК; лечение варфарином;
- кардиогенный шок; циркулярный ИМ;
- невозможность связаться с пациентом при подтвержденном соседями факте переезда с указанного при поступлении в стационар адреса.

Группы были сопоставимы по числу больных с артериальной гипертензией, перенесенных ИМ, перенесенных ОНМК, сахарному диабету и курению, что представлено в *табл. 1*.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания и факторы риска в группах исследования, чел.

Показатель	ТЛТ, n=34	ЧТКА, n=34	ФИС, n=34	p
Сахарный диабет	3	4	5	0,753
Нарушение толерантности к глюкозе	2	3	2	0,858
Гипертоническая болезнь	31	31	30	0,895
Курение	2	2	4	0,581
Перенесенный ранее инфаркт миокарда	8	8	8	1
Перенесенное ОНМК	5	4	3	0,753

Таблица 2

Исходные клинические показатели в группах исследования

Показатель	ТЛТ, n=34	ЧТКА, n=34	ФИС, n=34	p
ФВ ЛЖ, %	54±9	54±8	56±10	0,615
САД, мм рт. ст.	129±19	126±17	124±16	0,424
ДАД, мм рт. ст.	81±12	79±11	76±11	0,562
ЧСС, уд/мин	76±13	75±13	73±12	0,619

Все больные, включенные в исследование в течение первых 2–3 сут, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» под круглосуточным мониторным наблюдением, им ежедневно проводили исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, и в том числе показателя креатинина крови. СКФ рассчитывали по формуле MDRD (The Modification of Dietin Renal Disease Study) из данных биохимического исследования крови при поступлении в клинику и при ближайшем контрольном измерении, но не раньше чем через 1 сут и не позже чем через 2 сут после реперфузионной терапии. Стаж хронической болезни почек не учитывали. По принятой схеме исследовали уровни КФК, МБ-фракции КФК, тропонина I. Группы имели схожие исходные клинические показатели, которые представлены в табл. 2.

Результаты были обработаны при помощи пакета статистического анализа программы Excel 2003 (Microsoft, США 2003) и программы AtteStat, версия 13.1 (И. П. Гадышев, Россия, 2002). Статистически значимыми считали показатели $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 3 приведено распределение пациентов по СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, при поступлении и определении на 2–3-и сутки после реперфузионной терапии.

У пациентов с успешной ТЛТ в одном случае снижение СКФ до 19 мл/мин на 1,73 м², в сравнении с исходным 45, наблюдали у больной 87 лет, которая, в итоге, умерла в клинике от прогрессирующей сердечной и полиорганной недостаточности. Другой случай снижения СКФ до 26 мл/мин на 1,73 м², при исходном уровне 47, имевший место у пациента 86 лет, завершился успешной медикаментозной терапией почечной недостаточности и при контрольном определении перед выпиской пациента составил 38 мл/мин на 1,73 м².

Все четыре случая снижения СКФ у пациентов с первичной ЧТКА также встретились у пациентов со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м². Был диагностирован один случай истинной острой почечной недостаточности с характерной клинической картиной у пациентки 81 года. При исходном уровне креатинина крови 93 мкмоль/л, после стентирования, на фоне острого ИМ случилось повышение его концентрации до 237 мкмоль/л, после лечебных мер уровень креатинина к моменту выписки удалось снизить до 152 мкмоль/л, а уровень СКФ повысился с 18 до 30 мл/мин на 1,73 м².

У 5 пациентов с ФИС снижение СКФ менее 30 мл/мин на 1,73 м² наблюдали с исходным уровнем СКФ 30–59 мл/мин на 1,73 м². Истинная почечная недостаточность не была диагностирована ни у одного пациента этой группы исследования. Самый высокий показатель креатинина после КАГ был у пациента 75 лет и составил 252 мкмоль/л, СКФ снизилась до 17, перед выпиской из стационара

Таблица 3

Распределение пациентов по СКФ при поступлении и после реперфузионной терапии в группах исследования

СКФ	СКФ, мл/мин на 1,73 м ²		
	>59	30–59	<30
<i>Группа пациентов с успешной ТЛТ</i>			
При поступлении, n=34	11 (32,4%)	23 (67,6%)	0 (0%)
После ТЛТ, n=31	15 (48,4%)	14 (45,2%)	2 (6,4%)
<i>Группа пациентов с первичной ЧТКА</i>			
При поступлении, n=34	16 (47,1%)	18 (52,9%)	0 (0%)
После ЧТКА, n=32	8 (25%)	20 (62,5%)	4 (12,5%)
<i>Группа пациентов с ФИС</i>			
При поступлении, n=34	18 (52,9%)	16 (47,1%)	0 (0%)
После ЧТКА, n=33	13 (39,4%)	15 (45,5%)	5 (15,1%)

нара уровень креатинина уже был 168 мкмоль/л, а СКФ 37 мл/мин на 1,73 м². Несмотря на небольшой размер выборки, было получено достоверное увеличение числа случаев снижения СКФ <30 после КАГ ($p=0,025$; 95 % ДИ — 0,03–0,278), но следует отметить, что отсутствие случаев сниженного СКФ <30 перед реваскуляризацией было обусловлено критериями включения в исследование.

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от СКФ у пациентов с успешной ТЛТ представлена в табл. 4.

Пациенты старческого возраста со сниженной СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² имели тенденцию к большему числу рецидивов ИМ, аритмических осложнений, а также имели большую летальность, в том числе и от сердечно-сосудистой патологии. Достоверность этих различий не была подтверждена статистически из-за небольшого размера выборки.

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от исходной СКФ у пациентов с первичной ЧТКА представлена в табл. 5.

Практически все показатели, подвергнутые анализу, были лучше в группе больных со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более. Имелась тенденция к большему числу гипотонии, аритмических осложнений и годовой летальности в группе СКФ <60 мл/мин на 1,73 м². Все три случая рецидива ИМ случились именно у пациентов этой группы. Различия между группами сравнения (внутри группы первичной ЧТКА) не достигли статистической значимости ни по одному показателю из-за относительно небольшого числа наблюдений.

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от исходной СКФ у пациентов группы ФИС представлена в табл. 6.

Группы были сопоставимы по показателям годовой летальности. Один смертельный исход в группе пациентов со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м²

Таблица 4

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от СКФ у пациентов с успешной ТЛТ

Показатель	СКФ >59 мл/мин на 1,73 м ² , n=11	СКФ 30–59 мл/мин на 1,73 м ² , n=23	p
Рецидив ИМ	1 (9,1 %)	4 (17,4 %)	1,0
Желудочно-кишечные кровотечения	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
Аритмические осложнения	2 (18,2 %)	7 (30,4 %)	0,682
Гипотония	2 (18,2 %)	3 (13 %)	1,0
РПС	0 (0 %)	1 (4,3 %)	1,0
Госпитальная летальность	1 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,638
Годовая летальность	2 (18,2 %)	7 (30,4 %)	0,682
Госпитальная летальность от сердечно-сосудистой патологии	1 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,638
Годовая летальность от сердечно-сосудистой патологии	2 (18,2 %)	6 (26,1 %)	1,0

Таблица 5

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от СКФ у пациентов с первичной ЧТКА

Показатель	СКФ >59 мл/мин на 1,73 м ² , n=16	СКФ 30–59 мл/мин на 1,73 м ² , n=18	p
Рецидив ИМ	0 (0 %)	3 (16,7 %)	0,230
Желудочно-кишечные кровотечения	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
Аритмические осложнения	4 (25 %)	10 (55,6 %)	0,092
Гипотония	1 (6,3 %)	4 (22,2 %)	0,340
РПС	1 (6,3 %)	3 (16,7 %)	0,604
Госпитальная летальность	1 (6,3 %)	2 (11,1 %)	1,0
Годовая летальность	2 (12,5 %)	3 (16,7 %)	1,0
Госпитальная летальность от сердечно-сосудистой патологии	0 (0 %)	2 (11,1 %)	0,487
Годовая летальность от сердечно-сосудистой патологии	1 (6,3 %)	3 (16,7 %)	0,604

Зависимость госпитальных осложнений и летальности от СКФ у пациентов с ФИС

Показатель	СКФ >59 мл/мин на 1,73 м ² , n=18	СКФ 30–59 мл/мин на 1,73 м ² , n=16	P
Рецидив ИМ	1 (5,6%)	2 (12,5%)	0,591
Желудочно-кишечные кровотечения	0 (0%)	1 (6,3%)	0,471
Аритмические осложнения	6 (33,3%)	9 (56,3%)	0,508
Гипотония	3 (16,7%)	2 (12,5%)	1,0
РПС	0 (0%)	1 (6,3%)	0,471
Госпитальная летальность	1 (5,6%)	2 (12,5%)	0,591
Годовая летальность	3 (16,7%)	3 (18,8%)	1,0
Госпитальная летальность от сердечно-сосудистой патологии	1 (5,6%)	2 (12,5%)	0,591
Годовая летальность от сердечно-сосудистой патологии	3 (16,7%)	2 (12,5%)	1,0

не был связан с сердечно-сосудистой патологией, а был обусловлен гангреной нижней конечности с инфекционно-токсическим шоком, имевшим место через 3 мес после выписки из стационара. Пациенты со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более имели тенденцию к большему числу аритмических осложнений; только у пациентов этой группы имел место один случай желудочно-кишечного кровотечения и случай РПС.

Результаты и обсуждение

Ожидаемо больше показатели летальности были у пациентов со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м², чем у больных со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и выше при поступлении. Наименьшей госпитальной летальность была у пациентов с ФИС со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более и составила 5,6%, а годовая — 16,7%, а у пациентов со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² госпитальная летальность была 12,5%, с годовым показателем 18,8%. Таким образом, госпитальная летальность при СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² была в 2,2 раза выше, чем при СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более, что несколько выше, чем показатели, полученные по данным канадского регистра GRACE, где СКФ 30–60 мл/мин на 1,73 м² увеличивала риск смерти в 2,09 раза [11].

Промежуточная госпитальная летальность имела место у пациентов с первичной ЧТКА со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более, составляя 6,3%, годовая летальность у этих больных была на уровне 12,5%, при умеренно сниженной СКФ показатель госпитальной летальности составил 11,1%, что в 1,8 раза выше, чем при СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более; это несколько лучше, чем данные регистра GRACE. Показатель годовой летальности у этих больных составил 16,7%, что выше

госпитального показателя летальности в 1,3 раза. Самая высокая госпитальная летальность при СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более была у пациентов с успешной ТЛТ и составила 9,1%, годовая летальность у этих больных была на уровне 18,2%. Госпитальная летальность у пациентов с умеренно сниженной СКФ при поступлении в клинику составила 21,7%, что в 2,4 раза выше, чем у пациентов со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более. Эта группа больных характеризовалась самой высокой годовой смертностью — 30,4%.

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ТЛТ и умеренно сниженной СКФ, определенной при поступлении, имеют место несколько большие показатели госпитальной летальности, чем в регистре GRACE, при том что у пациентов с первичной ЧТКА показатель госпитальной летальности был несколько ниже, чем в регистре GRACE [11].

Самые высокие показатели летальности от сердечно-сосудистой патологии были у пациентов с успешной ТЛТ. У пациентов с успешной ТЛТ со СКФ 60 мл/мин на 1,73 м² и более этот показатель составил 9,1%, а при умеренно сниженной СКФ — 21,7%, то есть на 58% выше; это больше, чем 52% увеличение сердечно-сосудистой смертности при ухудшении функционального состояния почек, полученное в анализе регистров больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST по исследованиям TIMI-10B, TIMI-14 и InTI-ME-II [7].

Выводы

Определенный при поступлении показатель скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на 1,73 м² является предиктором боль-

шей госпитальной и годовой летальности у пациентов старческого возраста при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента *ST* в независимости от выбора способа реперфузионной терапии.

Снижение показателя скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на 1,73 м² характеризуется большим числом рецидивов инфаркта миокарда, большим числом аритмических осложнений и случаев ранней постинфарктной стенокардии при любом из способов реперфузионной терапии у пациентов старческого возраста.

Литература

1. Марков В. А., Вышлов Е. В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск: СТТ, 2011.
2. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 11 (3). С. 16–18.
3. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. арх. 2007. № 6. С. 5–10.
4. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. арх. 2004. № 6. С. 39–46.
5. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и проф. 2002. № 3. С. 4–8.
6. Coresh J., Astor B. C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // Amer. J. Kidney Dis. 2003. № 41 (1). P. 1–12.
7. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // Europ. Heart J. 2000. № 21 (24). P. 2005–2013.
8. Lee S. H. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry // Circ. J. 2008. № 72 (9). P. 1410–1418.
9. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe // Europ. Heart J. 1997. № 18 (8). P. 1231–1248.
10. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Hypertension. 2003. № 42. P. 1050–1065.
11. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // Amer. Heart J. 2001. Vol. 141. P. 190–199.
12. Thrombolysis In Myocardial Infarction 10A - Phase 1 trial // Circulation. 1996. № 93. P. 843–846.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 756–761

J. L. Gabinskiy¹, A. M. Shimkevich²

FEATURES OF REPERFUSION THERAPY IN OLD PATIENTS AT ACUTE CORONARY SYNDROME WITH SEGMENT ST ELEVATION AND MODERATELY REDUCED KIDNEY FUNCTION

¹ Ural Institute of Cardiology, 78a ul. 8-March, Yekaterinburg 620144; ² 620144 Medical Center for Rehabilitation «Chusovskoye ozero», 1 ul. Mira, pos. Chusovskoye ozero, Yekaterinburg 620053; e-mail: AMShimkevich@gmail.com

The article discusses approaches to reperfusion strategy in old patients according to baseline GFR defined by MDRD formula for admission to the hospital with a diagnosis of STEMI. The authors analyzed the complications and mortality rates, depending on the method of reperfusion while GFR <60 mL/min per 1,73 m². GFR is an aggravating factor that increases frequency of hospital and annual mortality and complication of AMI.

Key words: acute coronary syndrome, reperfusion therapy, reduced kidney function

Д. Ш. Альтман^{1,2}, Е. В. Давыдова^{1,2}, С. К. Галанова², Н. Г. Кочеткова^{1,2}, Л. Д. Макарова¹

СПОСОБ КРИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ И ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА У ВETERANОВ АФГАНИСТАНА С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64 (для ЮУГМУ);

² Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, 454076 Челябинск, пос. Медгородок, 8 (для госпиталя); e-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Изучены уровни нейроспецифических пептидов в системной циркуляции и определены темпы биологического старения у ветеранов Афганистана. Установлен достоверный рост уровня матричной металлопротеиназы-9, отражающий повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга. После проведенного курса общей аэрокриотерапии отмечена оптимизация биологического и кардиопульмонального возраста, что свидетельствует о замедлении темпов биологического старения организма.

Ключевые слова: преждевременное старение, гематоэнцефалический барьер, нейроспецифические белки, аэрокриотерапия

Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) являются наиболее ранней клинически манифестной стадией хронической цереброваскулярной патологии. Они занимают лидирующие позиции в структуре хронической сосудистой патологии нервной системы. По имеющимся данным, частота только НПНКМ составляет 4,8–8,1% среди мужчин 30–54 лет, занимая в общей структуре цереброваскулярной патологии до 60% и являясь при этом важным фактором риска инсульта. По этим же данным, у половины этих больных в течение 5–7 лет регистрируют эпизоды острых церебральных дисгемий. Своевременная диагностика этой стадии позволяет разрабатывать комплекс мер по первичной профилактике и превенции фатальных мозговых ударов, а также препятствовать дальнейшему прогрессированию дисциркуляторных процессов. К тому же, эта наиболее ранняя стадия хронической сосудистой церебральной недостаточности является и наиболее перспективной мишенью для лечебных воздействий.

Ранее проведенными исследованиями показано, что у ветеранов Афганистана с НПНКМ в отдаленные сроки после перенесенного военного стресса происходит ускорение темпов старения организма в сравнении с гражданскими лицами, не участвовавшими в военных действиях, что было верифицировано методом определения биологического и кардиопульмонального возраста [1]. Согласно определению, биологический возраст — понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня среднестатистической возрастной норме данной популяции. При преждевременном старении темп старения ускоряется, и связанные с возрастом изменения наступают раньше, чем у здоровых людей [2]. Старение организма закономерно сопровождается структурно-морфологическими перестройками гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5]. При прогрессировании процессов старения происходят системные адаптационные перестройки микроциркуляторного русла на территории ЦНС, заключающиеся в накоплении гранулярного материала в перicyтах и их отростках, истончении базальной пластины эндотелия, усилении микропиноцитоза, расширении, дезорганизации плазмолеммы, что способствует повышению проницаемости капилляров в определенных участках ГЭБ и выходу нейроспецифических белков в системную циркуляцию с разворачиванием реакций иммунной аутоагрессии и включению уже и иммунной компоненты в патогенез церебральных сосудистых расстройств.

Одним из современных и весьма перспективных тренирующих методов лечения дисрегуляторных стресс-индуцированных расстройств церебральной гемодинамики является воздействие на организм экстремально низких температур, про-

водимых в виде курсов общей аэрокриотерапии (ОАКТ) [3]. К тому же, практически отсутствуют данные о влиянии ОАКТ и на скорость процессов старения организма у пациентов с НПНКМ.

Целью исследования явилось определение темпов биологического старения и идентификация проницаемости ГЭБ на самых ранних стадиях хронической ишемии мозга (при НПНКМ) у ветеранов Афганистана, а также влияние курсовой ОАКТ на показатели биологического возраста.

Материалы и методы

Проведено изучение темпов биологического старения, определение проницаемости ГЭБ (по уровням нейроспецифических маркеров повреждения нервной ткани) у 122 ветеранов афганского конфликта с НПНКМ (1-я группа), средний возраст которых составил $41,7 \pm 0,58$ года. Контрольную группу (2-ю группу) составили 44 здоровых мужчины без субъективных и объективных проявлений цереброваскулярной патологии (средний возраст $38,96 \pm 1,14$ года). Диагноз НПНКМ установлен в соответствии с клинической классификацией сосудистых поражений головного мозга [4] на основании клинических проявлений заболевания, а также данных инструментального обследования (ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов, транскраниальной доплерографии и ЭЭГ). Оценку биологического, кардиопульмонального возраста и темпов старения проводили согласно методике «BIOAGE», разработанной в Киевском НИИ геронтологии АМН СССР (1990) и основанной на анализе жалоб пациента, функционально-инструментальной оценке сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. Результат анализа выражали в условных единицах возраста и сопоставляли с популяционной нормой. Для определения темпа старения использовали шкалу оценок ФК биологического возраста

(БВ) и кардиопульмонального (КПВ), при этом I ФК соответствует отклонениям БВ и КПВ от популяционного стандарта от $-15,0$ до $-9,0$ лет; II ФК — от $-8,9$ до $3,0$ лет; III ФК — от $-2,9$ до $+2,9$ года; IV, V ФК — от $+9,0$ до $+15,0$ лет.

Иммунологические методы включали иммуноферментный метод определения в крови пациентов уровней нейроспецифических маркеров: матриксной металлопротеиназы-9 — ММР-9 (BMS249 Bender Medsystems, ЗАО «Биохиммак», нг/мл), белка S100 (Can Ag S 100 EIA REF 708-10 CanAg Diagnostics, нг/л), нейроспецифической енолазы — NSE (Can Ag NSE EIAREF 420-10 CanAg Diagnostics, μ/L), мозгового натрийуретического пептида — BNP (NT-pro BNP, Biomedica Slovakia, fmol/ml). Учет результатов производили на спектрофотометре «Multiscan Plus» (Финляндия) при соответствующей длине волны.

Всем пациентам с НПНКМ проводили сеансы общей аэрокриотерапии (ОАКТ) на установке «КАЭКТ-01-КРИОН» (Санкт Петербург). Температура воздействия $-150^\circ C$. Продолжительность процедур — 120–180 с один раз в день, ежедневно в течение 10 дней. Определение темпов старения проводили до курса ОАКТ и через 2 нед после.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программ Statistica for Windows 6.0. Данные в таблицах представлены в виде универсальной средней — медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*Q25–Q75*). При сравнении показателей сыворотки крови у больных использовали непараметрические критерии Манна–Уитни. Для верификации распределения изучаемых показателей использовали точный метод Фишера.

Таблица 1

Уровни нейроспецифических пептидов при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ)

Показатель	Пациенты с НПНКМ (1-я группа)		Контрольная (2-я группа)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>Q</i> ₍₂₅₋₇₅₎	<i>Me</i>	<i>Q</i> ₍₂₅₋₇₅₎	
Нейроспецифическая енолаза, μ/L	12,3	10,7–17,2	11,9	9,9–18,1	0,12
ММР-9, нг/мл	2,7	1,4–3,6	0,703	0,3–2,2	0,003
Белок S100, нг/л	66,7	52,0–74,7	56,03	44,3–62,0	0,89
Мозговой натрий-уретический пептид, fmol/ml	4,8	3,8–6,9	3,48	1,75–5,12	0,06

Результаты и обсуждение

Результаты определения уровней нейроспецифических пептидов в системной циркуляции при НПНКМ представлены в *табл. 1*.

Как следует из *табл. 1*, уровни нейроспецифической енолазы (*NSE*)-внутриклеточного энзима ЦНС не имеют достоверной разницы при сравнении групп. Известно, что *NSE* (2-фосфо-*D*-глицератогидролиаза) относится к маркерам нейродегенерации.

Процессы старения характеризуются нарастанием эндотелиальной и/или астроцитарной дисфункции ГЭБ, что сопровождается увеличением концентрации белков *S100(αβ)* и *S100(ββ)* в плазме и способствует аутоенсибилизации *T*-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам, что усугубляет повреждение ультраструктур ГЭБ. Уровень белка *S100* у больных с НПНКМ на уровне тенденции к повышению отличался от такового у лиц контрольной группы. Определение мозгового натрийуретического пептида (*BNP*) в плазме у ветеранов с НПНКМ не показало достоверных отличий с контрольной группой. Однако существуют данные о резком повышении данного пептида в плазме в первые сутки после транзиторной ишемической атаки на фоне артериальной гипертензии [6].

Своевременное динамическое мониторирование повышения уровней *NSE*, *BNP*, белка *S100* в крови, отражающее включение эндогенных сигналов повреждения клеток на ранних стадиях хрони-

ческой ишемии мозга, позволит проводить своевременную коррекцию и предупредить дальнейшую прогрессию цереброваскулярной патологии.

Матриксная металлопротеиназа-9, количество которой оказалось достоверно повышенным при НПНКМ, принимает непосредственное участие в процессах возрастзависимого ремоделинга сосудистого русла. Ее экспрессия активируется при ишемии мозга и прямо коррелирует с повышенной проницаемостью ГЭБ, способствуя нейродегенерации. Непосредственное участие *ММР-9* в деструкции коллагена IV типа способствует реализации матричной деструкции ГЭБ. Оценка темпов биологического старения организма дает объективное представление о БВ и является мерой оценки физиологического и патологического старения организма.

Нами определены показатели БВ и КПВ до и после курсового воздействия ОАКТ у ветеранов с НПНКМ. Результаты определения БВ представлены в *табл. 2*.

Исходно у ветеранов с НПНКМ в большинстве случаев (в 66,6 %) определяли оптимальный темп старения (I ФК). С равной частотой (по 16,7 %) выявлены II ФК, который отражает соответствие темпа старения популяционной норме для данной возрастной группы, и пессимальный (III ФК), отражающий процессы ускоренного темпа старения.

Как видно из *рисунка а*, после курсового воздействия ОАКТ произошло достоверное увеличение частоты выявления оптимального ФК (I ФК) до 86,7 % и полностью исчез самый неблагоприятный III ФК ($p < 0,05$).

При анализе показателей КПВ у ветеранов с НПНКМ (*табл. 3*) соотношение ФК до лечения было 1,4:1:1,8, преобладающим по численности был III ФК, отражающий темпы ускоренного старения кардиопульмональной системы.

Под влиянием курсового воздействия общего охлаждения частота выявления II ФК, отражающего соответствие темпа старения возрастной норме, практически не изменилась и составила 26 %.

На *рисунке, б* представлены достоверные изменения, произошедшие в распределении маргинальных ФК. Оптимальный — I ФК КПВ стал выявляться после курса ОАКТ более чем у половины обследуемых. Практически трехкратно и с высокой степенью достоверности снизилось представительство III пессимального ФК КПВ до 16,6 %.

Таблица 2

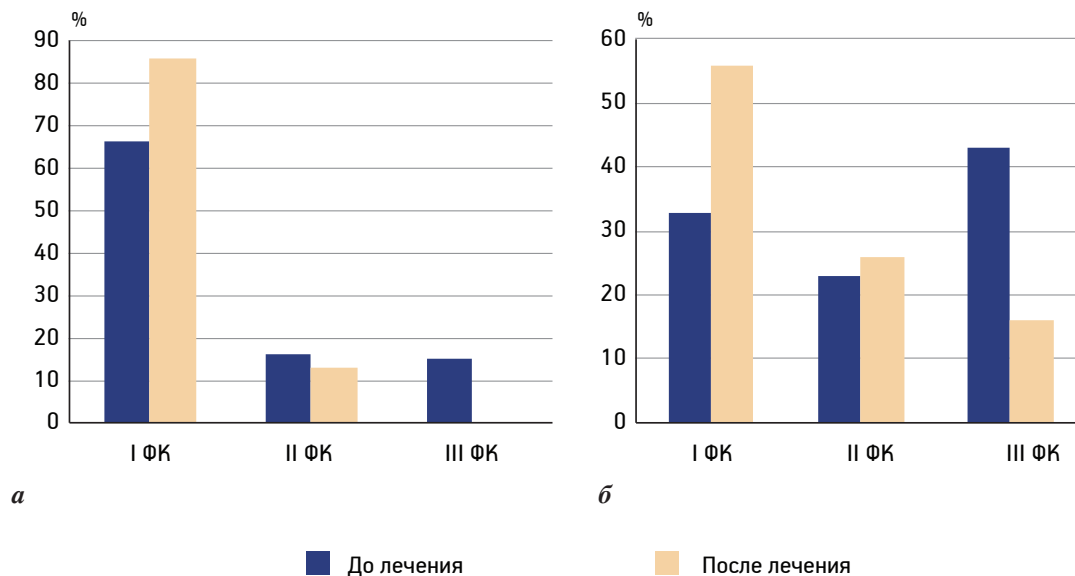
Частота выявления ФК биологического возраста у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга до и после курса общей аэрокриотерапии

Точка исследования	I ФК	II ФК	III ФК
До лечения	66,6 %	16,7 %	16,7 %
После лечения	86,7 %	13,3 %	0 %
<i>p</i>	<0,05	>0,05	<0,05

Таблица 3

Частота выявления ФК кардиопульмонального возраста у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга до и после курса общей аэрокриотерапии

Точка исследования	I ФК	II ФК	III ФК
До лечения	33,3 %	23,3 %	43,4 %
После лечения	56,7 %	26,7 %	16,6 %
<i>p</i>	<0,05	>0,05	<0,05



Распределение ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга по ФК биологического возраста (а) и кардиопульмонального возраста (б) до и после курса общей аэрокриотерапии

Выводы

У ветеранов Афганистана в отдаленном временном периоде после участия в военных действиях отмечены признаки ускорения процессов старения.

У ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга констатировано повышение уровня МРР-9, принимающей участие в процессах возрастзависимого ремоделинга сосудистого русла и отражающей повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Курсовое лечебное воздействие метода общей аэрокриотерапии оказывает сдерживающее действие на процессы ускоренного старения организма за счет существенного влияния на показатели биологического и кардиопульмонального возраста.

Литература

1. Альтман Д. Ш. Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Екатеринбург: УрО РАН, 2004.
2. Анисимов В. Н. Эволюция концепций в геронтологии: достижения и перспективы // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 32–53.
3. Баранов А. Ю., Кидалов В. Н. Лечение холодом. М.: Апрель, 2000.
4. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. неврол. и психиатр. 1985. № 9. С. 1281–1288.
5. Drewes L. R. Molecular architecture of the brain microvasculature: perspective on blood-brain barrier transport // J. mol. Neurosci. 2001. Vol. 16. № 2–3. P. 93–98.
6. Felten D., Maida M. E. Psychoneuroimmunology // In: Encyclopedia of the human brain / Ed. in chief V. S. Ramachandran. University of California, San Diego: Academic Press, 2002. Vol. 4. P. 103–127.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 762–765

D. Sh. Altman^{1,2}, E. V. Davydova^{1,2}, S. K. Galanova², N. G. Kochetkova^{1,2}, L. D. Makarova¹

THE METHOD OF CRYOTHERAPEUTIC CORRECTION FOR PREMATURE AGING AND PERMEABILITY OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN AFGHANISTAN VETERANS WITH INITIAL MANIFESTATIONS OF INSUFFICIENT BLOOD SUPPLY TO THE BRAIN

¹ South Ural State Medical University, 64 ul. Vorovskogo, Chelyabinsk 454092; ² Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, 8 pos. Medical city, Chelyabinsk 454076; e-mail: dav-zhenya@yandex.ru

The levels of neurospecific peptides in the systemic circulation and the rate of biological aging of veterans of war in Afghanistan were studied. A significant increase in the level of matrix metalloproteinase-9 reflecting the increased permeability of the blood-brain barrier in the initial manifestations of insufficient blood supply to the brain was found. After a course of general aerocryotherapy the optimization of biological and cardiopulmonary age were marked, which indicates a slowing of the biological aging.

Key words: premature aging, blood-brain barrier, neuron proteins, aerocryotherapy

В. В. Цурко, А. И. Михальский

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СВЯЗИ РАКА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная 65; e-mail: v.tsurko@gmail.com

Рассмотрена проблема поиска зависимостей между возникновением рака и сопутствующими заболеваниями. Описан статистический метод выделения заболеваний, наиболее значимо влияющих на заболеваемость раком. На основании данных США о причинах смерти и заболеваниях на момент смерти, выделены заболевания, распределение которых среди людей, умерших от рака или имеющих рак в качестве сопутствующего заболевания, максимально отличается от их распределения среди людей, не болевших раком. Обсуждается медицинская интерпретация полученных результатов.

Ключевые слова: рак, смертность по причинам, распределение сопутствующих заболеваний, статистический анализ

В экономически развитых странах с середины XX в. наблюдают стабильное увеличение продолжительности жизни. По данным ООН, средняя продолжительность жизни в Европе с 1950 по 2005 г. выросла более чем на 8 лет. Одновременно при этом наблюдают снижение рождаемости, что ведёт к росту доли пожилого населения. В связи с этим, возникают проблемы экономического, медицинского и социального плана [6, 16], становится необходимым уточнение факторов риска возникновения заболеваний, связанных с пожилым и старческим возрастом, разработка мер по продлению активной жизни.

Работы по выявлению факторов, связанных с увеличением продолжительности жизни людей, ведутся широким фронтом [1, 3, 8, 20]. Изучаются эволюционные аспекты увеличения продолжительности жизни, связь продолжительности жизни с репродукцией, генетические аспекты продолжительности жизни. Появились работы, выявляющие связь увеличения продолжительности жизни с заболеваемостью и смертностью. Существует гипотеза, что люди, которые имели проблемы со здоровьем в молодости и среднем возрасте, имеют запас так называемого «активного долголетия». Преодолев высокий риск смерти в среднем возрасте, благодаря повышенной способности организма

адаптироваться к состоянию неполного здоровья, они имеют сниженную смертность в старости и преимущество в выживании по сравнению со своими более здоровыми в молодости сверстниками [12].

Данные о причинах смертности содержат дополнительную информацию о медицинских условиях, влияющих на возникновение и смертность от разных заболеваний [15, 19]. Исследование сопутствующих раку болезней и сравнение их с патологиями, при которых злокачественное новообразование не возникло, дает информацию о факторах риска возникновения рака, о заболеваниях, которые могут быть конкурирующими причинами смерти по отношению к смертности от рака либо выступать в качестве стимуляторов механизмов, защищающих организм от возникновения и смерти от рака [11, 13]. В статье описывается результат такого анализа с применением современных статистических методов.

Место рака среди неинфекционных заболеваний

Рак — это общее обозначение более чем 100 заболеваний, которые могут поражать любую часть организма. Одним из характерных признаков рака является быстрое образование аномальных клеток, прорастающих за пределы обычных границ своего органа, способных проникать в близлежащие части организма и другие органы. Этот процесс называется метастазированием. Метастазы являются основной причиной смерти от рака.

Среди всех неинфекционных заболеваний смертность от рака занимает одну из лидирующих позиций. Рис. 1 иллюстрирует состав смертности от неинфекционных заболеваний среди людей старше 65 лет в 2008 г. в США [17].

Болезни системы кровообращения являются причиной 37% смертей от неинфекционных заболеваний; второе место занимают новообразова-

ния, доля которых равна 23 %; доля смертности от болезней органов дыхания составляет 12 %, от болезней органов пищеварения и диабета — по 3 %, доля других неинфекционных заболеваний равна 22 %. Такое распределение отражает общемировую картину. По прогнозам ВОЗ, темпы заболеваемости раком и смертности от него не будут уменьшаться в течение следующих десятилетий во всех регионах мира.

Стандартизированная по возрасту заболеваемость раком в странах с высоким доходом более чем в 2 раза превышает этот же показатель в странах с низким доходом. Этот эффект увеличения заболеваемости с ростом дохода и уровня жизни можно объяснить тем, что население стран с более низким уровнем жизни чаще погибает в более раннем возрасте от инфекционных заболеваний, имеющих там большую распространенность. Прогнозируемый рост числа онкологических заболеваний в течение нескольких будущих десятилетий в странах с низким доходом связан с ожидаемым экономическим развитием этих стран, улучшением качества жизни, увеличением продолжительности жизни, уменьшением распространенности инфекционных заболеваний. Оцениваемый рост числа случаев возникновения злокачественных новообразований в 2030 г. (по сравнению с 2008 г.) будет выше в странах с низким доходом (82 %) и доходом ниже среднего (70 %) по сравнению со странами с доходом выше среднего (58 %) и с высоким доходом (40 %) [10].

Связь заболеваемости раком с возрастом подтверждена многими исследователями [2]. Анализ данных о заболеваемости и смертности на территории Австралии за 2007 г. показал [9], что среди людей моложе 75 лет рак был диагностирован у одного из 3 мужчин и у одной из 4 женщин, в группе людей старше 85 лет рак был диагностирован уже у каждого второго мужчины и у каждой третьей женщины. Что касается смертности от онкологических заболеваний, то она с возрастом увеличивается вдвое: среди людей до 75 лет от рака умирал один из 8 мужчин и одна из 12 женщин, в группе после 85 лет — один из 4 мужчин и одна из 6 женщин.

Исследования показывают, что экономическое развитие, ведущее к улучшению уровня жизни и росту продолжительности жизни, ведет к повышению риска возникновения онкологических заболеваний. Поэтому все выше актуальность исследований ключевых причин возникновения рака, мер его профилактики. Статистический анализ связи меж-

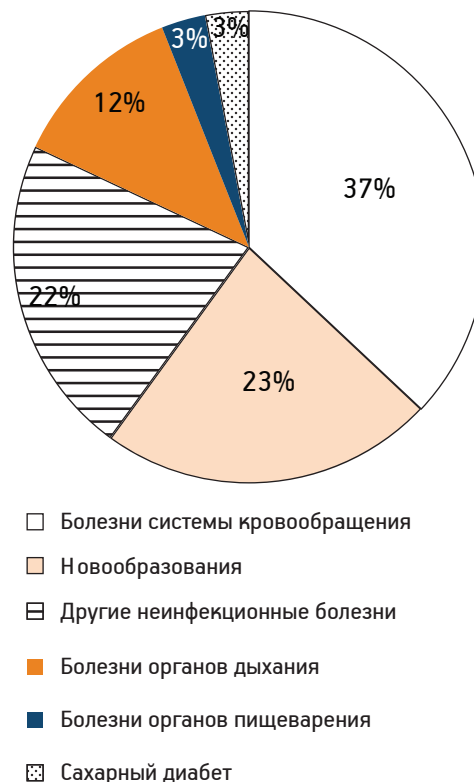


Рис. 1. Структура смертности от неинфекционных заболеваний среди людей старше 65 лет (США, 2008 г.)

ду сопутствующими заболеваниями и смертностью от рака может помочь выяснению этих причин.

Материалы и методы

Статистический анализ распространённости рака при наличии сочетанной заболеваемости

Исследование связи между возникновением рака и сопутствующими заболеваниями, которыми болел человек в конце своей жизни, проводили путём сравнения распределения сопутствующих заболеваний среди людей, имеющих рак, с распределением сопутствующих заболеваний среди людей, у которых рак не диагностирован. Для того чтобы выявить заболевания, связанные с раком, была поставлена математическая задача контрастирования их распределений, то есть выбора таких сопутствующих заболеваний, для которых наблюдаемые распределения в «раковой» и «нераковой» группах наиболее различаются между собой.

Для решения задачи контрастирования распределений максимизируется симметризованное расстояние Кульбака—Лейблера, характеризующее близость двух распределений [7]. Это расстояние оценивается по эмпирическим данным и корректи-

руется штрафным членом, учитывающим соотношение объема экспериментальных данных с числом рассматриваемых сопутствующих заболеваний. Для формального описания обозначим: x — блок сопутствующих заболеваний, входящий в совокупность блоков X ; $\rho_1(x, X)$ — распределение сопутствующих заболеваний из совокупности X среди людей, умерших от рака или имеющих рак в качестве сопутствующего заболевания (будем называть эту группу людей «раковой»); $\rho_2(x, X)$ — распределение сопутствующих заболеваний из совокупности X среди людей, не имеющих рак («нераковая группа»). Сопутствующие заболевания сгруппированы в блоки согласно международному классификатору болезней (МКБ). Целью статистического анализа является нахождение совокупности блоков сопутствующих заболеваний X_j , для которых распределения $\rho_1(x, X_j)$ и $\rho_2(x, X_j)$ максимально различаются.

Для решения этой задачи вводится функционал среднего риска, характеризующий расстояние Кульбака—Лейблера между распределениями $\rho_1(x, X)$, $\rho_2(x, X)$ с использованием их оценок $\hat{\rho}_1(x, X)$, $\hat{\rho}_2(x, X)$, и который подлежит максимизации по X :

$$M(X) = -\frac{1}{2} \left(\sum_{x \in X} p_2(x, X) \ln \hat{p}_1(x, X) + \sum_{x \in X} p_1(x, X) \ln \hat{p}_2(x, X) \right).$$

Подставив в выражение для функционала среднего риска аппроксимацию распределений частотами $v_1(x, X)$, $v_2(x, X)$ и байесовские оценки [5], получаем эмпирический риск $M_e(X)$, значение которого уже можно вычислить на основании имеющихся данных.

В [4] доказано, что с вероятностью $1-\eta$ для всех блоков заболеваний x из совокупности X выполняется неравенство:

$$M(X) > M_b(X) - 2 \ln \min_{x \in X} \{v_1(x, X), v_2(x, X)\} \times \sqrt{\frac{\ln 12 + k_X \ln(\max(L_1^X, L_2^X)) - \ln \eta}{\min(L_1^X, L_2^X) - 1}},$$

где величины L_1^X и L_2^X обозначают число людей в раковой и нераковой группах, соответственно, имеющих заболевание из совокупности X ; k_X — число заболеваний, входящих в совокупность X . При выборе совокупности X , для которой достигается максимальное значение правой части неравенства, определяется набор сопутствующих заболеваний, для которых распределение в раковой

группе максимально отличается от аналогичного распределения в нераковой группе.

Формирование списка наборов сопутствующих заболеваний

Для реализации описанного алгоритма необходимо иметь упорядоченный набор блоков сопутствующих заболеваний. В настоящем исследовании формирование набора блоков заболеваний, связанных с конкретным раком, проводили по следующей схеме. Сначала формировали список блоков заболеваний по двум первым цифрам классификации МКБ-9. Для каждого такого блока в раковой группе (люди, умершие от данного типа рака или имеющие его в качестве сопутствующего заболевания) и в нераковой группе (люди, не болевшие данным типом рака) вычисляли число смертей, при которых присутствовали заболевания из данного блока, и число смертей, при которых заболевания из данного блока отсутствовали. Путём перебора находили такой блок заболеваний, при котором функционал эмпирического риска принимал максимальное значение. Выбор производили не только среди блоков сопутствующих заболеваний, которыми болел человек, но и среди блоков, обозначающих отсутствие заболеваний, например, людей, не болеющих пневмонией, объединяли в блок отсутствия заболевания пневмония. Внутри найденного блока формировали новые раковую и нераковую группы, сам блок исключали из рассмотрения. Описанные действия повторяли для новых сформированных раковой и нераковой групп и нового списка блоков заболеваний, пока число людей в одной из групп не окажется равным нулю или пока не исчерпается список блоков заболеваний. В результате описанной процедуры выявляется совокупность блоков заболеваний (или отсутствий заболеваний), упорядоченных по степени связанности с изучаемым типом рака.

Результаты и обсуждение

Исследование заболеваемости раком по данным США

Предложенная методика выявления блоков заболеваний, для которых распределение сопутствующих заболеваний в раковой группе максимально отличается от распределения в нераковой группе, была применена к индивидуальным неперсонифицированным данным о сочетанной заболеваемости и причинах смерти в 1980 г., собранным

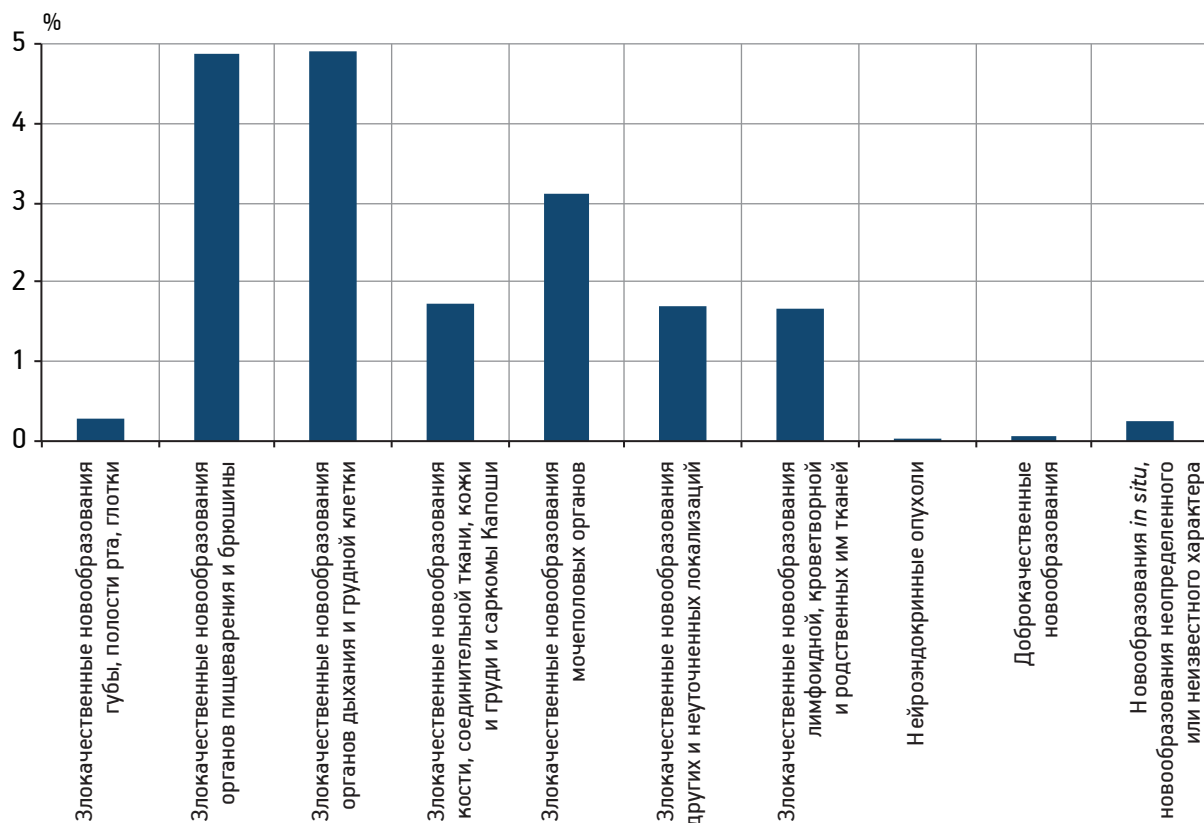


Рис. 2. Доля смертей от новообразований разных локализаций среди людей старше 65 лет, выраженная в долях к общему числу смертей

Национальным центром статистики по здравоохранению США [17]. Для каждого человека представлены возраст смерти, дата смерти, причина смерти, список сопутствующих заболеваний. Анализ проводили для старшей возрастной группы — люди, умершие после 65 лет (включительно). Все сопутствующие заболевания группировали в блоки по первым двум цифрам МКБ-9 кода.

Проводили отдельный анализ для новообразований разных локализаций. На рис. 2 приведены доли людей, выраженные в долях по отношению к общему числу смертей в возрасте старше 65 лет в 1980 г. в США, имеющих определенное новообразование в качестве причины смерти. Для последующего анализа были выбраны новообразования таких локализаций, доля смертей от которых в старшей возрастной группе составила больше 3%, этими заболеваниями стали злокачественные новообразования органов пищеварения и брюшины, органов дыхания и грудной клетки, мочеполовых органов.

Рак органов пищеварения и брюшины

Табл. 1 поясняет описанную процедуру и полученный результат для рака органов пищеварения и

брюшины среди умерших в 1980 г. в возрасте старше 65 лет. Во всех последующих таблицах знак ~ обозначает отсутствие заболевания в блоке.

Исходная численность раковой группы была 72 360 человек (люди, имеющие рак органов пищеварения и брюшины или умершие от него). Исходная численность нераковой группы была 1 059 194 человека (люди, у которых рак органов пищеварения и брюшины не диагностирован). С помощью описанной выше процедуры было выяснено, что распределения в раковой и нераковой группах наиболее различаются для блока заболеваний «другие формы болезни сердца». Далее из нераковой и раковой групп были выделены люди, у которых не было заболевания из блока «другие формы болезни сердца». Таких оказалось 593 370 и 54 016 в нераковой и раковой группах, соответственно. На следующем этапе блок «отсутствие заболевания „другие формы болезни сердца“» был дополнен блоком «отсутствие заболевания „ВИЧ“». В результате, нераковая и раковая группы сократились до 452 583 и 47 589 человек, соответственно. Продолжая эту процедуру, получили список сопутствующих заболеваний, приведённый в табл. 1. Путём максимизации правой части оцен-

Рак органов пищеварения и брюшины, возрастная группа 65 лет и старше

№	Название блока сопутствующих заболеваний (МКБ-9)	Число людей	
		нераковая группа	раковая группа
1	Отсутствие заболевания «другие формы болезни сердца» (~42)	593 370	54 016
2	Отсутствие заболевания «ВИЧ» (~04)	452 583	47 589
3	Отсутствие заболевания «ишемическая болезнь сердца» (~41)	349 041	42 495
4	Отсутствие «неспецифических патологических проявлений» (~79)	280 251	36 313
5	Отсутствие заболевания «артерий, артериол и капилляров» (~44)	218 870	34 679
6	Отсутствие заболевания «другие заболевания пищеварительной системы» (~57)	203 269	29 381
7	Отсутствие заболевания «цереброваскулярные заболевания» (~43)	177 585	28 864
8	Отсутствие «симптомов и плохо определенных условий» (~78)	154 973	27 112
9	Отсутствие заболевания «вирусные заболевания, сопровождающиеся сыпью» (~05)	135 234	25 464
10	Отсутствие заболевания «риккетсиозы и другие вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими» (~08)	120 186	25 290
11	Отсутствие заболевания «гипертоническая болезнь» (~40)	105 308	24 594
12	Отсутствие «заболеваний других желез внутренней секреции» (~25)	94 760	23 392
13	Наличие заболевания «другие бактериальные заболевания» (03)	9 471	778
14	Отсутствие заболевания «другие болезни кишечника и брюшины» (~56)	8 933	608
15	Отсутствие заболевания «другие болезни мочевыделительной системы» (~59)	8 055	581
16	Другие и неуточненные эффекты воздействия внешних причин, осложнения хирургических и других медицинских процедур (99)	339	51
17	Отсутствие открытых ран головы, шеи и тела (~87)	116	2

ки функционала среднего риска было определено, что из этого списка первые 12 блоков статистически наиболее надёжно отражают различие в распределении сопутствующих заболеваний в нераковой и в раковой группах.

Результаты, приведенные в табл. 1, показывают, что на заболеваемость раком органов пищеварения и брюшины в большой степени влияет отсутствие перечисленных в начале таблицы заболеваний.

Рис. 3 иллюстрирует распространенность полученных блоков сопутствующих заболеваний в раковой (люди, имеющие рак органов пищеварения и брюшины или умершие от него) и нераковой группах (люди, у которых рак органов пищеварения и брюшины не диагностирован).

Анализ распространенности блоков сопутствующих заболеваний показывает, что в раковой группе чаще, чем в нераковой, отсутствуют гипертоническая болезнь (коды МКБ-9 40), ишемическая болезнь сердца (МКБ-9 41), другие формы заболеваний сердца (МКБ-9 42), цереброваскулярные заболевания (МКБ-9 43), болезни артерий, артериол и капилляров (МКБ-9 44), заболевания же-

лез внутренней секреции (МКБ-9 25). Эти заболевания сами по себе имеют высокую летальность и выступают по отношению к раку в качестве конкурирующей причины смерти. Поскольку перечисленные выше заболевания имеют высокую степень распространенности, то необходимо использовать чрезвычайно обширный статистический материал, чтобы после исключения таких конкурирующих причин смерти осталось достаточно данных для дальнейшего анализа.

В построенный список входит блок «отсутствие заболеваний пищеварительной системы» (МКБ-9 57). Учёт этого блока увеличивает различие распределений сопутствующих заболеваний в раковой и нераковой группах. При этом, как видно из рис. 3, заболевания пищеварительной системы чаще отсутствуют в нераковой группе, чем в раковой, то есть эти заболевания сопутствуют раку органов пищеварения и брюшины и могут провоцировать его развитие. Этот вывод подтверждается тем, что наличие заболеваний органов пищеварения, особенно хронических, часто является фактором риска развития рака органов пищеварения и брюшины [14].

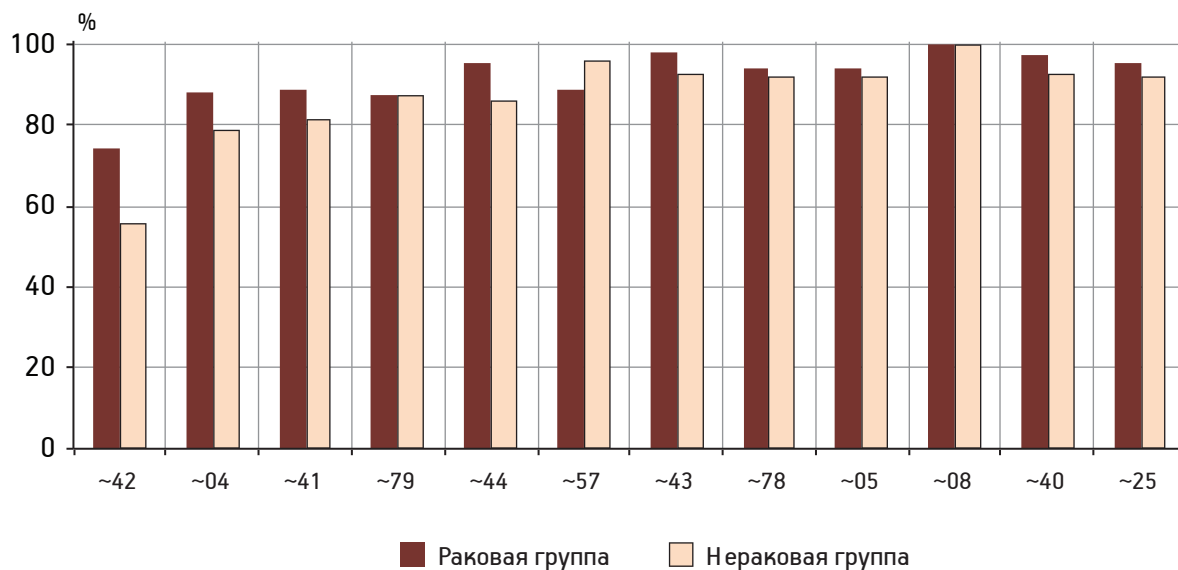


Рис. 3. Доля людей с сопутствующими заболеваниями в раковой (органов пищеварения и брюшины) и нераковой группах

Рак органов дыхания и грудной клетки

В табл. 2 приведены результаты анализа заболеваемости раком органов дыхания и грудной клетки среди людей, умерших в 1980 г. в возрасте старше 65 лет, проводившегося по описанной выше схеме.

По описанной методике было определено, что из приведённого в таблице списка первые 14 блоков статистически более надёжно отражают различие в распределении сопутствующих заболеваний в нераковой и раковой группах.

Таблица 2

Рак органов дыхания и грудной клетки, возрастная группа 65 лет и старше

№	Название блока сопутствующих заболеваний (МКБ-9)	Число людей	
		нераковая группа	раковая группа
1	Отсутствие заболевания «другие формы болезни сердца» (~42)	606 972	40 414
2	Отсутствие заболевания «ВИЧ» (~04)	470 529	29 643
3	Отсутствие «неспецифических патологических проявлений» (~79)	396 330	21 335
4	Отсутствие заболевания «ишемическая болезнь сердца» (~41)	297 924	18 640
5	Отсутствие заболевания «артерий, артериол и капилляров» (~44)	235 731	17 818
6	Отсутствие «симптомов и плохо определенных условий» (~78)	209 657	16 239
7	Отсутствие заболевания «цереброваскулярные заболевания» (~43)	184 452	15 947
8	Отсутствие заболевания «вирусные заболевания, сопровождающиеся сыпью» (~05)	162 072	15 215
9	Отсутствие заболевания «риккетсиозы и другие вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими» (~08)	146 731	15 064
10	Отсутствие заболевания «гипертоническая болезнь» (~40)	131 086	14 698
11	Отсутствие заболевания «другие заболевания пищеварительной системы» (~57)	115 806	14 096
12	Отсутствие «заболеваний других желез внутренней секреции» (~25)	104 622	13 530
13	Отсутствие заболевания «прочие бактериальные заболевания» (~03)	94 679	13 224
14	Отсутствие заболевания «другие заболевания дыхательной системы» (~51)	90 651	12 436
15	Другие и неуточненные эффекты воздействия внешних причин, осложнения хирургических и других медицинских процедур (99)	6 101	235
16	Наличие открытых ран головы, шеи и тела (87)	3 720	220
17	Наличие заболевания «прочие болезни кишечника и брюшины» (56)	262	3



Рис. 4. Доля людей с сопутствующими заболеваниями в раковой (органов дыхания и грудной клетки) и нераковой группах

На рис. 4 приведена распространенность полученных блоков сопутствующих заболеваний в раковой (люди, имеющие рак органов дыхания и грудной клетки или умершие от него) и нераковой группах (люди, у которых рак органов дыхания и грудной клетки не диагностирован).

Как и в случае рака органов пищеварения и брюшины, наибольшее влияние на заболеваемость раком оказывают не сами сопутствующие заболевания, а отсутствие заболеваний с высокой летальностью. Анализ распространенности блоков сопутствующих заболеваний показывает, что в раковой группе чаще, чем в нераковой, отсутствуют болезни сердца и сосудов (коды МКБ-9 40-44), заболевания желез внутренней секреции (МКБ-9 25), заболевания пищеварительной системы (МКБ-9 57), бактериальные заболевания (МКБ-9 03).

Метод выделил не только заболевания, являющиеся конкурирующими причинами смерти, но и заболевания, которые могут являться факторами риска развития рака. Как видно из рис. 4, заболевания дыхательной системы более распространены среди людей с раком органов дыхания и грудной клетки, нежели чем в нераковой группе. Заболевания дыхательной системы могут быть как факторами риска развития рака, так и иметь со злокачественными новообразованиями схожие причины возникновения. Перенесенные в прошлом легочные заболевания, такие как ХОБЛ, хронический бронхит, пневмония и туберкулез, являются основными причинами воспаления легочной ткани. Эти заболевания могут играть промежуточную или основную роль в развитии раковых новообразова-

ний, а могут быть связаны с развитием рака [11]. Биологическим обоснованием связи этих заболеваний с раком легких является тот факт, что повторное воспаление тканей приводит к формированию «рубцов», участков пневмосклероза и, в ряде случаев, к последующему образованию злокачественной опухоли. Но, с другой стороны, пневмония и туберкулез могут являться не причиной, а следствием ракового заболевания в силу ослабления иммунной системы больного.

Рак мочеполовых органов

В табл. 3 приведены результаты анализа заболеваемости раком мочеполовых органов среди людей, умерших в 1980 г. в возрасте старше 65 лет, проводившегося по описанной выше схеме.

Из приведенного в таблице списка первые 7 блоков статистически более надёжно отражают различие в распределении сопутствующих заболеваний в нераковой и раковой группах.

На рис. 5 показана распространенность полученных блоков сопутствующих заболеваний в раковой (люди, имеющие рак мочеполовых органов или умершие от него) и нераковой группах (люди, у которых рак мочеполовых органов не диагностирован).

Из данных рис. 5 видно, что, как и при исследовании других типов злокачественных новообразований, отсутствие заболеваний сердца и сосудов (коды МКБ-9 41, 42, 44) присуще людям, у которых рак мочеполовых органов не диагностирован. Заболевания мочевыделительной системы (МКБ-9 59), наоборот, более распространены среди людей, больных раком мочеполовых органов. Эти

Рак мочеполовых органов, возрастная группа 65 лет и старше

№	Название блоков сопутствующих заболеваний (МКБ-9)	Число людей	
		нераковая группа	раковая группа
1	Отсутствие заболевания «другие формы болезни сердца» (~42)	629 094	18 292
2	Отсутствие заболевания «ВИЧ» (~04)	484 193	15 979
3	Отсутствие заболевания «ишемическая болезнь сердца» (~41)	377 260	14 276
4	Отсутствие «неспецифических патологических проявлений» (~79)	304 703	11 861
5	Отсутствие заболевания «артерий, артериол и капилляров» (~44)	242 249	11 300
6	Наличие заболевания «вирусные заболевания, сопровождающиеся сыпью» (05)	24 725	1 635
7	Отсутствие заболевания «другие заболевания мочевыделительной системы» (~59)	23 199	1 298
8	Наличие заболевания «гипертоническая болезнь» (40)	2 288	39
9	Наличие «заболеваний других желез внутренней секреции» (25)	303	10
10	Наличие «заболевания нефрит, нефротический синдром и нефроз» (58)	16	3

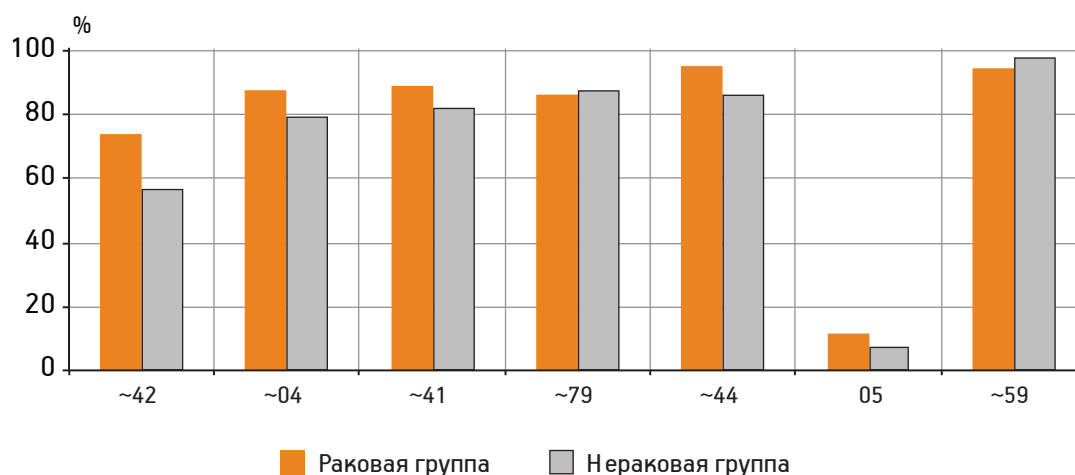


Рис. 5. Доля людей с сопутствующими заболеваниями в раковой (мочеполовых органов) и нераковой группах

заболевания могут являться факторами риска развития рака соответствующих органов или иметь с раком схожие причины возникновения [18].

Заключение

В статье описан статистический алгоритм поиска заболеваний, связанных с возникновением рака, на основании информации о причине смерти и о заболеваниях, которыми страдал человек перед смертью. Описана методика построения списка заболеваний, распределение которых среди лиц, болевших раком, и лиц, не болевших раком, максимально отличается. Дано обоснование ограничения числа заболеваний для статистически корректного множественного сравнения.

В статье приводятся результаты исследования заболеваемости раком трех наиболее распространенных форм: органов пищеварения и брюшины,

органов дыхания и грудной клетки, мочеполовых органов. Предложенный метод устойчиво выделяет сердечно-сосудистые заболевания в качестве заболеваний, характеризующих нераковую группу при анализе всех трех рассматриваемых форм злокачественных новообразований. Сердечно-сосудистые заболевания чаще всего приводят к летальному исходу и являются конкурирующей причиной смерти по отношению к раку.

Среди заболеваний, формально являющихся сопутствующими, выделены те, которые, возможно, выступают в роли факторов риска возникновения рака. Для рака органов пищеварения и брюшины такими факторами являются «другие заболевания пищеварительной системы», для рака органов дыхания — заболевания органов дыхания, для рака мочеполовых органов — заболевания мочеполовых органов. Необходимы дополнитель-

ные исследования для выявления существующих причинно-следственных связей.

Сравнительные исследования смертности по причинам с учётом сочетанной заболеваемости позволяют составить общую структуру заболеваемости в старшем возрасте, выделить заболевания, имеющие высокую летальность и являющиеся конкурирующими причинами смерти, указать сопутствующие заболевания, провоцирующие развитие более тяжёлых патологий, нередко приводящих к смерти. Дальнейшее развитие этого подхода на более обширном материале позволит выделять заболевания, непосредственно влияющие на механизм возникновения рака.

Литература

1. Анисимов В. Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 9–27.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
3. Анисимов В. Н., Михальский А. И., Новосельцев В. Н. и др. Основные принципы построения многостадийной многоуровневой математической модели старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 163–167.
4. Валник В. Н. Восстановление зависимостей по эмпирическим данным. М.: Наука, 1979.
5. Валник В. Н., Червоненкис А. Я. Теория распознавания образов. М.: Наука, 1974.
6. Гонтмахер Е. Проблема старения населения в России // Мировая экономика и междунар. отношения. 2012. №1. С. 22–29.
7. Кульбак С. Теория информации и статистика. М.: Наука, 1967.
8. Новосельцев В. Н., Михальский А. И. Математическое моделирование и старение: программа научных исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 117–128.
9. AIHW & AACR 2012. Cancer in Australia: an overview 2012. Cancer series no. 74. Cat. no. CAN 70. Canberra: AIHW.
10. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization. 2012. Доступно: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
11. Azad N., Rojanasakul Y., Vallyathan V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species // J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 2008. Vol. 11. P. 1–15.
12. Blagosklonny M. Why human lifespan is rapidly increasing: solving «longevity riddle» with «revealed-slow-aging» hypothesis // Aging. 2010. Vol. 2. № 4. P. 177–182.
13. Boorjian S.A., Kim S.P., Tollefson M.K. et al. Comparative Performance of Comorbidity Indices for Estimating Perioperative and 5-Year All Cause Mortality Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer // J. Urol. 2013. Vol. 190. P. 55–60.
14. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor // Scand. J. Gastroenterol. 1984. Vol. 104. P. 131–136.
15. Desesquelles A., Salvatore M.A., Frova L. et al. Revisiting the mortality of France and Italy with the multiple-cause-of-death approach // Dem. Res. 2010. Vol. 23. P. 771–806.
16. Lutz W., O'Neill B. C., Scherbov S. Europe's Population at a Turning Point // Science. 2003. Vol. 299. P. 1991–1992.
17. Mortality Data, Multiple Cause-of-Death Public-Use Data Files. Доступно: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/VitalStatsOnline.htm#Mortality_Multiple
18. Ross R. K., Jones P. A., Yu M. C. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis // Seminars Oncol. 1996. Vol. 23. № 5. P. 536–545.
19. Stallard E. Underlying and multiple cause mortality at advanced ages: United States 1980–1998 // North Amer. Actuarial J. 2002. Vol. 6. P. 64–87.
20. Yashin A. I., Ukraintseva V. S., Akushevich I. V. et al. Trade-off between cancer and aging: What role do other diseases play? Evidence from experimental and human population studies // Mech. Aging Dev. 2009. Vol. 130. P. 98–104.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 4. P. 766–774

V. V. Tsurko, A. I. Michalski

STATISTICAL ANALYSIS OF LINKS BETWEEN CANCER AND ASSOCIATED DISEASES

Institute of Control Sciences, RAS, 65 ul. Profsoyuznaya, Moscow 117997; e-mail: v.tsurko@gmail.com

We investigate dependencies between cancer morbidity and associated diseases. A statistical method that yields blocks of diseases with most significant influence on the cancer morbidity is described. Based on USA data about cause-specific mortality we select diseases which have maximum differences between distributions of associated diseases in a group of people which had cancer or died from it and a group of people which didn't have cancer. A medical interpretation of the results is discussed.

Key words: cancer, cause-specific mortality, distribution of associated diseases, statistical analysis

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2013 г. (Т. 26, № 1–4)

- Абрамчук В. А. 2, 252–257
 Авдеева М. В. 3, 481–486
 Азанчевская С. В. 4, 658–665
 Алабут А. В. 2, 360–367
 Ал-Барбары К. 4, 658–665
 Александров М. В. 2, 341–346
 Алехнович А. В. 1, 52–57
 Альтман Д. Ш. 4, 762–765
 Анисимов В. Н. 3, 405–416
 Анисимов С. В. 2, 236–241
 Аристов А. И. 3, 487–491
 Артемьева О. В. 3, 451–457
 Арутюнян А. В. 2, 263–274
 Архипова Л. В. 4, 643–646
 Архипова Н. С. 1, 76–81
 Арьев А. Л. 1, 76–81, 166–171; 2, 315–319;
 3, 511–517; 4, 679–684, 728–734
 Арьева Г. Т. 4, 679–684, 728–734, 735–740
 Ахаладзе Н. Г. 2, 212–223
Байдина Т. В. 2, 355–359
 Бакеева Л. Е. 2, 229–235
 Баранова Ю. П. 2, 263–274
 Барановский А. Ю. 1, 176–182
 Барбараи Л. С. 3, 501–510
 Барбараи О. Л. 1, 143–150
 Батоцыренов Б. В. 3, 558–562
 Башкирѐва А. С. 3, 569–574
 Башук В. В. 2, 331–335
 Безденежных А. В. 3, 501–510
 Белов В. Г. 2, 379–382; 4, 696–701, 702–706
 Белозѐрова Л. М. 4, 666–670
 Беньковская Г. В. 4, 594–600
 Бернадотт А. 4, 614–619
 Богданов Е. А. 3, 569–574
 Богдашева Н. И. 4, 714–716
 Богомолов А. Н. 1, 151–160
 Бойко Е. Р. 4, 647–651
 Болевич С. Б. 2, 275–280
 Боровкова Т. А. 2, 347–354; 4, 689–695
 Букалѐв А. В. 2, 263–274
 Булатов В. Л. 4, 721–727
 Буриков М. А. 1, 172–175
 Быстрова Е. Ю. 4, 620–630
Вавилова Т. В. 1, 137–142
 Вайс В. Б. 2, 229–235
 Вайсерман А. М. 1, 111–116; 2, 212–223;
 4, 638–642
 Вайсман Н. Я. 1, 66–75; 4, 631–637
 Варавина Л. Ю. 3, 472–475
 Васильев С. А. 3, 558–562
 Васильева Л. В. 1, 105–110
 Введенская Е. С. 1, 190–194; 4, 717–720
 Введенская И. И. 1, 190–194
 Викторов А. А. 1, 52–57, 58–65
 Виноградова И. А. 2, 263–274
 Виноградова Л. Ю. 2, 341–346
 Воевода М. И. 2, 258–262
 Войтенков В. Б. 3, 481–486
 Вологодина И. В. 2, 383–387
 Володина К. И. 2, 379–382
 Воропаева Е. Н. 2, 258–262
 Воротников В. В. 3, 469–471
Габинский Я. Л. 4, 756–761
 Гаврилов И. В. 2, 347–354
 Гайфулин Р. А. 1, 143–150; 3, 501–510
 Галанова С. К. 4, 762–765
 Гилерович Е. Г. 2, 236–241
 Гладких В. Д. 1, 52–57
 Гладышев Г. П. 2, 209–211; 3, 417–418
 Глик М. В. 2, 336–340
 Гоголашвили Н. Г. 4, 652–657
 Голдобин В. В. 1, 137–142
 Голубовский М. Д. 1, 66–75
 Гомберг В. Г. 2, 309–314; 3, 476–480
 Горелик С. Г. 3, 472–475
 Горюченко Н. Г. 3, 446–450
 Горохова З. П. 1, 82–88
 Горшунова Н. К. 1, 130–136; 2, 326–330
 Григорьева Л. В. 1, 76–81
 Григорян А. Г. 4, 721–727
 Гринштейн Ю. И. 3, 487–491
 Грозева Я. В. 2, 336–340
 Гурков А. С. 4, 658–665
 Гусева В. М. 2, 320–325
Давыдов Е. Л. 4, 652–657, 707–713
 Давыдова Е. В. 4, 762–765
 Дворецкий Д. П. 2, 236–241; 3, 437–441
 Деревянных Е. В. 4, 652–657
 Довгий П. Г. 2, 373–378
 Донцов А. В. 1, 105–110
Евдокимов Д. О. 3, 501–510
 Егорин К. В. 2, 347–354
Жаринов Г. М. 3, 405–416
 Жданкина А. А. 1, 122–129
 Жеребцов С. В. 3, 563–568
 Жильцова Е. К. 3, 469–471
Забиняков Н. А. 2, 373–378
 Забуза О. Г. 1, 111–116; 2, 212–223;
 4, 638–642
 Запутанов В. А. 4, 696–701, 702–706
 Захарова Н. О. 2, 320–325; 3, 492–495,
 496–500
 Захарчук А. Г. 3, 563–568
 Зезюлин П. Н. 1, 117–121
Иванов А. С. 4, 714–716
 Иванов В. Г. 3, 469–471
 Иванов С. В. 1, 143–150; 3, 501–510
 Иванова О. А. 3, 469–471
 Илинский Ю. Ю. 1, 66–75
 Ильницкий А. Н. 3, 472–475
 Илюхин Е. А. 4, 721–727
 Иорданишвили А. К. 2, 281–287;
 3, 540–543, 549–552; 4, 714–716
Кантемирова Р. К. 4, 741–748, 749–755
 Капитонов В. Ф. 4, 707–713
 Капитонов Ф. В. 4, 707–713
 Карантыш Г. В. 2, 252–257
 Качан Е. Ю. 2, 388–393
 Кветная Т. В. 3, 432–436; 4, 610–613
 Кѐлер У. 1, 195–197
 Кирилина Е. В. 3, 492–495
 Кислов Э. Е. 3, 501–510
 Китачѐв К. В. 2, 292–296
 Клочева Е. Г. 1, 137–142
 Князькин И. В. 1, 117–121
 Кобзева Л. Ф. 1, 190–194
 Козина Л. С. 1, 76–81, 161–165
 Козлов Е. В. 4, 652–657
 Козлов К. Л. 1, 151–160;
 2, 292–296, 315–319, 368–372;
 3, 432–436; 4, 610–613, 685–688
 Козовый Р. В. 3, 446–450
 Колосова Н. Г. 1, 122–129; 2, 229–235
 Колтина Л. В. 3, 472–475
 Коляда А. К. 1, 111–116; 4, 638–642
 Комаров А. Н. 2, 275–280
 Коновалов С. С. 4, 610–613
 Концевая Е. А. 2, 224–228
 Кореневский А. В. 2, 263–274
 Корзина М. Б. 4, 620–630
 Коркушко О. В. 2, 297–308
 Кормилец Д. Ю. 1, 117–121
 Корок Е. В. 1, 143–150; 3, 501–510
 Королѐв Д. И. 2, 336–340
 Костомарова И. В. 3, 451–457
 Кочеткова Н. Г. 4, 762–765
 Кошель Н. М. 1, 111–116
 Кривецкий В. В. 3, 472–475
 Кривцунов А. Н. 3, 472–475
 Кудрина П. И. 1, 166–171
 Кузнецов О. А. 3, 558–562
 Кузник Б. И. 1, 20–37, 38–51
 Куликов А. В. 4, 643–646
 Куликов Д. А. 4, 643–646
 Куликова П. А. 4, 643–646
 Куницкая Н. А. 1, 161–165
 Куприянова В. А. 3, 563–568
 Курмаев Д. П. 2, 320–325
 Курочкина О. Н. 1, 151–160
Лабунец И. Ф. 1, 97–104; 3, 425–431
 Ласковец А. Б. 1, 137–142
 Лѐгкий В. Н. 2, 331–335

- Линькова Н.С. 1, 38–51; 2, 224–228; 3, 432–436; 4, 610–613, 671–678
- Лобейко В.В. 3, 540–543
- Лоладзе А.Т. 3, 558–562
- Люттов Р.В. 2, 309–314; 3, 476–480
- Макарова Л.Д. 4, 762–765
- Максимов В.Н. 2, 258–262
- Максимова А.В. 3, 487–491
- Малютина Е.С. 2, 331–335
- Манихас Г.М. 3, 458–468
- Марков А.Л. 4, 647–651
- Марьянович А.Т. 1, 117–121
- Маслюков П.М. 4, 620–630
- Медведев Н.В. 1, 130–136; 2, 326–330
- Менджерский А.М. 2, 252–257
- Мещанинов В.Н. 2, 347–354
- Милютин Ю.П. 2, 263–274
- Михайлов С.С. 2, 368–372; 4, 685–688
- Михайлова О.Н. 1, 11–19; 4, 585–593
- Михальский А.И. 4, 766–774
- Михельсон В.М. 4, 614–619
- Моськин М.Г. 1, 143–150
- Музыкин М.И. 2, 281–287
- Мурсалов С.У. 3, 432–436
- Мякотных В.С. 2, 347–354; 3, 525–532; 4, 689–695
- Неженцева И.В. 3, 558–562
- Немова Е.Ф. 4, 631–637
- Нестеренко М.Ю. 2, 379–382
- Нестеров А.В. 2, 331–335
- Неустроева В.Н. 1, 82–88, 89–96
- Никитенко В.В. 3, 549–552
- Никитин Ю.П. 1, 82–88, 89–96
- Николаев Н.А. 4, 631–637
- Никоноров Ю.М. 4, 594–600
- Ноздрачёв А.Д. 4, 620–630
- Обухова Л.А. 2, 229–235
- Олексюк И.Б. 1, 151–160; 2, 368–372; 4, 685–688
- Павлова Л.А. 2, 331–335
- Павлова Т.В. 2, 331–335
- Пальцев А.И. 3, 525–532
- Панфилов С.Д. 3, 501–510
- Парфёнов С.А. 3, 553–557
- Парфёнов Ю.А. 2, 379–382; 4, 696–701, 702–706
- Пасюкова Е.Г. 1, 111–116
- Петров К.Ю. 2, 292–296
- Подольская С.В. 3, 446–450
- Позднякова Н.М. 2, 331–335
- Поликарпов Л.С. 4, 652–657
- Полторацкий А.Н. 2, 373–378
- Попов А.А. 4, 707–713
- Попова В.Б. 4, 658–665
- Попова Е.К. 1, 76–81
- Порошина Е.Г. 2, 383–387
- Порсева В.В. 4, 620–630
- Поспелова Т.И. 2, 258–262
- Протопопова О.Б. 1, 176–182
- Прохоренко И.О. 3, 533–539
- Процаев К.И. 2, 331–335, 373–378; 3, 472–475
- Пузанов М.В. 2, 236–241
- Пустовалова О.В. 3, 496–500
- Раих О.И. 1, 143–150; 3, 501–510
- Ракитянская И.А. 4, 658–665
- Розов А.В. 2, 383–387
- Ростова Н.Б. 1, 183–189
- Росуховский Д.А. 4, 721–727
- Рощина Н.В. 1, 111–116
- Румянцева С.А. 2, 275–280
- Рыжак А.П. 2, 309–314; 3, 476–480
- Рыжак Г.А. 1, 11–19, 20–37; 2, 252–257, 281–287, 373–378; 3, 540–543, 549–552; 4, 614–619, 728–734
- Рябов С.И. 4, 658–665
- Рябова Т.С. 4, 658–665
- Сазонов А.Б. 2, 292–296
- Самойлова И.Г. 3, 481–486
- Самсонов В.В. 3, 540–543; 4, 714–716
- Сапронова О.Н. 3, 544–548
- Свинцов А.А. 3, 569–574
- Севостьянова Н.Н. 3, 442–445
- Седов Е.В. 3, 432–436; 4, 610–613
- Седова Е.В. 2, 292–296, 368–372
- Сергеев И.В. 2, 236–241; 3, 437–441
- Сергеева С.В. 2, 229–235
- Сердюков С.В. 4, 585–593, 741–748
- Серова Л.Д. 3, 451–457
- Сидоренко А.В. 4, 585–593
- Сидоров А.С. 1, 89–96
- Силина Е.В. 2, 275–280
- Синячкин Д.А. 2, 242–251
- Сироткина О.В. 1, 137–142
- Слюсарев А.С. 2, 292–296
- Смирнова Г.Н. 4, 643–646
- Соколова И.Б. 2, 236–241; 3, 437–441
- Солдатова Л.Н. 3, 540–543
- Соловьёв А.Ю. 2, 242–251
- Солонин Ю.Г. 4, 647–651
- Солонина А.В. 1, 183–189
- Сонькин И.Н. 4, 721–727
- Сосницкая Д.М. 2, 355–359
- Спивак Д.Л. 3, 563–568
- Спивак И.М. 3, 563–568; 4, 614–619
- Станжевский А.А. 2, 383–387
- Стефанова Н.А. 1, 122–129
- Сумин А.Н. 1, 143–150; 3, 501–510
- Таджибаев П.Д. 3, 518–524
- Таннебергер С. 1, 195–197
- Таптыгина Е.В. 4, 652–657
- Тарновская С.И. 1, 38–51
- Татарнинова О.В. 1, 82–88, 89–96
- Топольская Н.В. 3, 487–491
- Торгашов М.Н. 3, 525–532
- Третьяков В.В. 4, 689–695
- Трофимова С.В. 2, 224–228
- Умнов Р.С. 4, 671–678
- Уткин А.К. 1, 161–165
- Уткина А.А. 1, 161–165
- Ушакова С.Е. 2, 336–340
- Федорец В.Н. 2, 383–387
- Фёдоров В.И. 4, 631–637
- Федотова О.Р. 2, 236–241; 3, 437–441
- Фесенко В.В. 3, 472–475
- Фидарова З.Д. 4, 741–748
- Филиппова Е.В. 2, 288–291
- Фридман М.Х. 3, 458–468
- Фролова Е.В. 3, 518–524
- Фурсова А.Ж. 1, 122–129
- Хавинсон В.Х. 1, 11–19, 20–37, 38–51; 2, 224–228, 297–308; 4, 671–678, 721–727, 741–748
- Хайрутдинов Д.Р. 4, 696–701
- Ханевич М.Д. 3, 458–468
- Харьков Е.И. 4, 707–713
- Холоднов В.А. 1, 52–57, 58–65
- Хохлов А.Н. 3, 419–424
- Хрыков Г.Н. 3, 458–468
- Хубулава Г.Г. 4, 685–688
- Царёв О.И. 4, 721–727
- Цурко В.В. 4, 766–774
- Чалисова Н.И. 2, 224–228, 242–251
- Червякова Н.А. 2, 224–228
- Черешнева Н.Д. 1, 183–189
- Черкашина И.И. 3, 487–491
- Чернова Г.И. 3, 569–574
- Чернова И.А. 2, 242–251
- Черныкина Т.С. 3, 569–574
- Чесноков А.А. 2, 315–319; 3, 511–517; 4, 679–684
- Чижова В.П. 2, 297–308
- Чирицо М.М. 4, 741–748
- Чистова И.В. 2, 341–346
- Чуров А.В. 4, 603–609
- Шайдаков Е.В. 4, 721–727
- Шатаева Л.К. 2, 242–251
- Шатило В.Б. 2, 297–308
- Шестаков В.П. 3, 569–574
- Шестовицкий В.А. 3, 487–491
- Шимкевич А.М. 4, 756–761
- Шишкевич А.Н. 2, 368–372; 4, 685–688
- Шульгин О.В. 1, 172–175
- Щеглова А.В. 1, 143–150
- Щербакова Л.В. 1, 82–88, 89–96
- Яковлев И.Б. 1, 183–189
- Ямианов В.А. 4, 601–602
- Яскевич Р.А. 4, 652–657