

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2014  
Том  
Vol. 27

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Защита прав пожилых

Личность врача и волонтера  
в геронтологии

Молекулярные и физиологические  
механизмы старения

Патогенез, диагностика и лечение  
заболеваний, ассоциированных  
с возрастом

Геропротекторы



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ  
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2014

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 7, № 1

---

## 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**

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 27, № 1

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, 2014. Т. 27. № 1. 198 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 10.04.2014 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Печ. л. 24,75.

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

© Успехи геронтологии, 2014  
© Геронтологическое общество, 2014

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

<p><i>Абашидзе А. Х., Маличенко В. С.</i> Международно-правовые основы защиты прав пожилых людей</p>	11	<p><i>Abashidze A. H., Malichenko V. S.</i> International legal framework of elderly rights protection</p>
<p><i>Один В. И.</i> Личность врача как краеугольный камень в храме геронтологии</p>	18	<p><i>Odin V. I.</i> The personality of the doctor as a corner stone in the temple of gerontology</p>
<p><i>Гавриленко Т. В., Еськов В. М., Хадарцев А. А., Химикина О. И., Соколова А. А.</i> Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры</p>	30	<p><i>Gavrilenko T. V., Eskov V. M., Khadartsev A. A., Khimikova O. I., Sokolova A. A.</i> The new methods in gerontology for life expectancy prediction of the indigenous population of Yugra</p>
<p><i>Викторов А. А., Гладких В. Д., Ксенофонов А. И., Морозова Е. Е.</i> Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем</p>	37	<p><i>Viktorov A. A., Gladkikh V. D., Ksenofontov A. I., Morozova E. E.</i> Forecasting of environmental health risk on the basis of the kinetic theory of aging of living systems</p>
<p><i>Гудошников В. И.</i> Роль гормональной регуляции и стресса во взаимодействии сна и биоритмов при старении</p>	44	<p><i>Goudochnikov V. I.</i> Role of hormonal regulation and stress in the interaction of sleep and biorhythms in aging</p>
<p><i>Бойко О. В., Ахминеева А. Х., Гудинская Н. И., Бойко В. И., Козак Д. М.</i> Возрастные изменения иммунных, морфологических и биохимических показателей репродуктивной системы мужчин</p>	50	<p><i>Boyko O. V., Ahmineeva A. Kh., Gudinskaya N. I., Boyko V. I., Kozak M. D.</i> Age changes of immunological, morphological and biochemical indices of male reproductive system</p>
<p><i>Гунин А. Г., Петров В. В., Васильева О. В., Голубцова Н. Н.</i> Кровеносные сосуды в дерме человека в процессе старения</p>	54	<p><i>Gunin A. G., Petrov V. V., Vasileva O. V., Golubtsova N. N.</i> Blood vessels in human dermis during aging</p>
<p><i>Мойса С. С., Ноздрачев А. Д.</i> Особенности регуляции обмена кальция в разные периоды роста и развития</p>	62	<p><i>Moisa S. S., Nozdrachev A. D.</i> The peculiarities of calcium metabolism regulation in different periods of growth and development</p>
<p><i>Божков А. И., Сидоров В. И., Кургузова Н. И., Длубовская В. Л.</i> Метаболическая память усиливает эффект гормезиса к ионам меди и имеет возрастзависимый характер</p>	72	<p><i>Bozhkov A. I., Sidorov V. I., Kurguzova N. I., Dlubovskaya V. L.</i> Metabolic memory enhances hormesis effect to the copper ions in age-depended manner</p>
<p><i>Матвиенко М. Г., Пустовалов А. С., Дзержинский Н. Э.</i> Возрастная динамика реакции клеток преоптического ядра гипоталамуса крыс при введении мелатонина на фоне блокады и активации кинергической системы</p>	81	<p><i>Matvienko M. G., Pustovalov A. S., Dzerzhinsky M. E.</i> Age dynamics of cell reaction in the preoptic hypothalamic nucleus during melatonin administration with a special reference to blockade and activation of the kinergic system</p>
<p><i>Телегина Д. В., Фурсова А. Ж., Колосова Н. Г., Кожевникова О. С.</i> Экспрессия синтаз оксида азота в сетчатке крыс OXYS при развитии ретинопатии</p>	87	<p><i>Telegina D. V., Fursova A. Zh., Kolosova N. G., Kozhevnikova O. S.</i> Expression of nitric oxide synthases in the retina of OXYS rats during retinopathy development</p>
<p><i>Менджеритский А. М., Карантыш Г. В., Рыжак Г. А., Демьяненко С. В.</i> Регуляция содержания цитокинов в сыворотке крови и активности каспазы-3 в мозгу старых крыс Кортексином и Пинеалоном в модели острой гипоксической гипоксии</p>	94	<p><i>Mendzeritsky A. M., Karantysh G. V., Ryzhak G. A., Demyanenko S. V.</i> Regulation of content of cytokines in blood serum and of caspase-3 activity in brains of old rats in model of sharp hypoxic hypoxia with Cortexin and Pinealon</p>

- |   |     |  |
|---|-----|--|
| <p><i>Бондаренко Т. И., Кутилин Д. С., Михалёва И. И.</i><br/>Коррекция пептидом дельта-сна антиоксидантного статуса тканей крыс при физиологическом старении организма</p>   | 98  | <p><i>Bondarenko T. I., Kutilin D. S., Mikhaleva I. I.</i><br/>Rat tissues antioxidant status correction by peptide delta sleep during physiological aging of the organism</p>   |
| <p><i>Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Гутоп Е. О., Елашкина Е. В.</i><br/>Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении</p>   | 108 | <p><i>Khavinson V. Kh., Tarnovskaya S. I., Linkova N. S., Gutop E. O., Elashkina E. V.</i><br/>Epigenetic aspects of peptidergic regulation of vascular endothelial cell proliferation during aging</p>  |
| <p><i>Каледин А. Л., Кочанов И. Н., Селецкий С. С., Архаров И. В., Бурак Т. Я., Козлов К. Л.</i><br/>Особенности артериального доступа в эндоваскулярной хирургии у больных пожилого возраста</p>   | 115 | <p><i>Kaledin A. L., Kochanov I. N., Seletskiy S. S., Arharov I. V., Burak T. Y., Kozlov K. L.</i><br/>Peculiarities of arterial access in endovascular surgery in elderly patients</p>  |
| <p><i>Кантемирова Р. К.</i><br/>Значимые для клинико-трудоого прогноза факторы у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда</p>  | 120 | <p><i>Kantemirova R. K.</i><br/>Factors significant for clinical-and-labor prognosis in elderly patients with ischemic heart disease after surgical myocardial revascularization</p>   |
| <p><i>Захарова Н. О., Яковлев О. Г., Тренева Е. В.</i><br/>Комплексная оценка состояния здоровья, качества жизни, уровня психической адаптации и темпов старения ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией</p>  | 124 | <p><i>Zakharova N. O., Yakovlev O. G., Treneva E. V.</i><br/>Complex estimation of the state of health, quality of life, level of psychological adaptation and rates of senescence of war veterans, suffering from arterial hypertension</p>       |
| <p><i>Медведев Н. В., Горшунова Н. К.</i><br/>Значимость возраст-ассоциированных предикторов развития хронической сердечной недостаточности в определении риска смерти у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией</p>  | 129 | <p><i>Medvedev N. V., Gorshunova N. K.</i><br/>Significance age-related predictors of chronic heart failure in determining the risk of death in elderly patients with hypertension</p>   |
| <p><i>Коркушко О. В., Луговской Е. В., Шатило В. Б., Колесникова И. Н., Ищук В. А., Наскалова С. С.</i><br/>Возрастные особенности состояния системы гемостаза у людей с инсулинрезистентностью и преддиабетическими нарушениями углеводного обмена</p>   | 134 | <p><i>Korkushko O. V., Lugovskoy E. V., Shatilo V. B., Kolesnikova I. N., Ischuk V. A., Naskalova S. S.</i><br/>Age features of hemostatic system in people with insulin resistance and pre-diabetes carbohydrate metabolism disorders</p>         |
| <p><i>Крестьянинов С. С., Костюк И. П., Шестаев А. Ю., Шостка К. Г., Васильев Л. А., Хейфец В. Х., Павленко А. Н., Каган О. Ф.</i><br/>Двухстороннее промежностное дренирование после операций на органах малого таза, сопровождающихся цистэктомией, у пациентов пожилого и старческого возраста</p> | 141 | <p><i>Krestyaninov S. S., Kostyuk I. P., Shestaev A. Yu., Shostka K. G., Vasilev L. A., Kheyfec V. K., Pavlenko A. N., Kagan O. F.</i><br/>Completion technology of pelvic surgery accompanying with cystectomy in elderly and senile patients</p> |
| <p><i>Косилов К. В., Лопарев С. А., Красных М. А., Косилова Л. В.</i><br/>Эффективность и безопасность коррекции симптомов гиперактивности мочевого пузыря у пожилых женщин комбинацией повышенных доз антимускариновых препаратов</p>  | 149 | <p><i>Kosilov K. V., Loparev S. A., Krasnykh M. A., Kosilova L. V.</i><br/>Treatment of overactive bladder in older women increased doses of antimuscarinic drugs safe and effective alternative to existing methods</p>                           |
| <p><i>Китачёв К. В., Сазонов А. Б., Козлов К. Л., Петров К. Ю., Слюсарев А. С., Хавинсон В. Х.</i><br/>Эффективность пептидного биорегулятора сосудов в комплексной терапии васкулогенной эректильной дисфункции у лиц старших возрастных групп</p>   | 156 | <p><i>Kitachov K. V., Sazonov A. B., Kozlov K. L., Petrov K. Yu., Slyusarev A. S., Khavinson V. Kh.</i><br/>The efficacy of peptide bioregulators of vessels in lower limbs chronic arterial insufficiency treatment in old and elderly people</p> |

<p><i>Намазова И. К.</i> К вопросу частоты механической травмы органа зрения у пациентов старшего возраста в Азербайджане</p>	160	<p><i>Namazova H. K.</i> To the question of frequency of mechanical eye trauma in senile patients in Azerbaijan</p>
<p><i>Соловьёв А. Г., Мордовский Э. А., Вязьмин А. М.</i> Социально-демографический статус лиц пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске</p>	165	<p><i>Soloviev A. G., Mordovsky E. A., Vyazmin A. M.</i> Socio-demographic status of elderly and senile age people died from alcohol-attributable states in Arkhangelsk</p>
<p><i>Белов В. Г., Парфёнов Ю. А., Заплутанов В. А., Хайрутдинов Д. Р.</i> Структура психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией на фоне алкогольной зависимости, и возможности её нейрометаболической коррекции у лиц пожилого возраста</p>	172	<p><i>Belov V. G., Parfyonov Yu. A., Zaplutanov V. A., Khayrutdinov D. R.</i> The structure of psychopathology associated with addictive disorders, against alcohol addiction and the possibility of its neurometabolic correction of the elderly</p>
<p><i>Сиротин А. Б., Белозёрова Л. М., Сергеева И. Г., Жуков В. Н., Колегова Н. Г.</i> Влияние разных видов физических нагрузок на биологический возраст мужчин зрелого возраста</p>	179	<p><i>Sirotnin A. B., Belozerova L. M., Sergeeva I. G., Zhukov V. N., Kolegova N. G.</i> The influence of different types of physical exertions on the mature males' biological age</p>
<p><i>Пересадин Н. А., Дьяченко Т. В., Каспаревич А. Ю., Кривошеева М. Д.</i> Возможности фармакологической коррекции Реамберином цереброваскулярных расстройств у пожилых пациентов при обострениях ЛОР-заболеваний</p>	184	<p><i>Peresadin N. A., Diachenko T. V., Kasparyevich A. Yu., Krivosheeva M. D.</i> Capabilities of pharmacological correction with Reamberin the cerebrovascular disorders with ENT diseases of the elderly patients</p>
<p><i>Тезекбаева З. С., Нуркатова Л. Т.</i> Теоретические аспекты адаптации лиц пожилого возраста к условиям социальной действительности</p>	190	<p><i>Tezekbayeva Z. S., Nurkatova L. T.</i> Theoretical aspects of the elderly people's adaptation to social reality conditions</p>
<p><i>Илюха В. А., Виноградова И. А.</i> II Российский симпозиум с международным участием «Световой режим, старение и рак»</p>	195	<p><i>Ilyukha V. A., Vinogradova I. A.</i> II Russian symposium with international participation «Light regime, aging and cancer»</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. Корректуре авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
  - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
  - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
  - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;
  - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
  - д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
  - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
  - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
  - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
  - и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

# СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

---

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

## СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

<b>Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:</b>	
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>

А. Х. Абашидзе<sup>1</sup>, В. С. Маличенко<sup>1,2</sup>

## МЕЖДУНАРОДНО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aslan.abashidze@gmail.com;

<sup>2</sup> Московский государственный институт международных отношений (университет), 119454 Москва, пр. Вернадского, 76; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

Старение населения — одна из доминирующих тенденций XXI в. Ожидается, что к 2050 г. более  $\frac{1}{4}$  населения мира (27%) будут составлять люди 65 лет и старше. Увеличение доли лиц пожилого возраста в составе населения большинства стран влечет изменения в масштабах и структуре заболеваемости, требующие более высоких затрат на медицинскую помощь, социальное обеспечение, включая пенсионное обеспечение. Проблема старения фигурирует в международной повестке дня уже более 30 лет. Договорные органы по правам человека системы ООН причисляют пожилых людей к уязвимым категориям населения, которые больше подвержены разным формам дискриминации. Однако к настоящему времени отсутствует какой-либо международно-правовой акт, специально посвященный проблемам защиты пожилых людей в условиях, когда их дискриминация и стигматизация представляют собой весьма распространенные явления.

**Ключевые слова:** социальные права человека, пожилые люди, международно-правовая защита, демографическая ситуация

Стремительное старение населения и постоянное увеличение продолжительности жизни во всем мире является одним из величайших социально-экономических и политических преобразований нашего времени [3]. Впервые в истории человечество подошло к рубежу, когда число пожилых людей на планете должно превысить число детей. Ожидается, что к 2050 г. более  $\frac{1}{4}$  населения мира (27%) будут составлять люди 65 лет и старше [29]. Примечательно, что на глобальном уровне наиболее быстро растущей возрастной группой являются лица 80 лет и старше, которая в ближайшие четыре десятилетия возрастет практически вчетверо.

Увеличение доли лиц пожилого возраста в составе населения большинства стран влечет изменения в масштабах и структуре заболеваемости, требующие более высоких затрат на медицинскую помощь, социальное обеспечение, включая пенсионное обеспечение.

Поддержание здоровья и активности пожилых людей является важным показателем эффективности государственных стратегий в области здравоохранения и социального обеспечения. Однако цикличные экономические и финансовые кризисы, затрагивающие население всех государств мира, в особенности угрожают благополучию пожилых людей. В данных условиях востребованными становятся выработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающая, прежде всего, законодательные, административные и иные меры, а также разработка стратегии и плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей.

Слабое состояние разработки концептуальных и нормативных основ в рассматриваемой сфере объясняется тем, что многие ее составляющие сложились во второй половине прошлого века, когда доля пожилого населения была значительно меньше и, следовательно, имела незначительное экономическое и социальное влияние на государства. Сложившиеся стереотипы мышления того времени продолжают выступать в качестве разных неправомерных ограничений прав пожилых людей.

Основные международные договоры по правам человека запрещают дискриминацию на основе различных признаков и провозглашают равенство для всех. Однако в данных международных актах отсутствует положение о запрещении дискриминации по возрастному признаку. Несмотря на это, большинство международных соглашений по правам человека включает, тем не менее, достаточное количество имплицитных обязательств по отношению к пожилым людям [5]. В Замечании общего порядка № 6 Комитет по экономическим, социальным и культурным правам подтвердил конкретные обязательства государств-участников (161 государство) по Международному пакту об

экономических, социальных и культурных правах (МПЭСКП) применительно к пожилым людям [8].

Договорные органы по правам человека системы ООН причисляют пожилых людей к уязвимым категориям населения, которые больше подвержены разным формам дискриминации. Такой же позиции в Замечании общего порядка № 14 придерживается один из ныне десяти функционирующих договорных органов по правам человека — Комитет по экономическим, социальным и культурным правам (КЭСКП) [9].

Конкретные шаги в деле выработки специального международно-правового акта по пожилым людям в рамках ООН предпринимались с 80-х гг. XX в. В 1982 г. был принят Венский международный план действий по проблемам старения, в котором было подтверждено следующее: «основные и неотъемлемые права, закрепленные во Всеобщей декларации прав человека, в полном объеме и без каких-либо изъятий распространяются на процесс старения» [16].

В дальнейшем, в Принципах ООН в отношении пожилых лиц и Мадридском международном плане действий по проблемам старения (2002 г.), государства подтвердили свою приверженность делу поощрения и защиты прав человека и искоренению дискриминации, пренебрежительного отношения, жестокого обращения и насилия в отношении пожилых людей [2, 17].

В 2010 г. в своем заявлении Верховный комиссар ООН по правам человека г-жа Нави Пиллэй подчеркнула безотлагательную необходимость более полной правовой защиты пожилых людей, которая зачастую является наиболее «уязвимой и забытой частью общества» [27]. По ее мнению, поощрение и защита всех прав человека и основных свобод, включая право на развитие, являются необходимыми условиями создания социально интегрированного общества для людей всех возрастов, в жизни которого пожилые люди будут принимать полноценное участие без какой-либо дискриминации и на основе равенства.

Для выработки проекта Конвенции о правах пожилых людей в этом же году Генеральная Ассамблея ООН учредила Рабочую группу открытого состава по проблемам старения. Рабочая группа на основе своего мандата приступила к рассмотрению предложений относительно международно-правового акта о поощрении и защите права и достоинства пожилых людей. На данном этапе уже достигнуто общее согласие о том,

что наличие Конвенции о правах пожилых людей необходимо в качестве международного механизма для обеспечения полной реализации прав данной уязвимой группы населения. Ратификация со стороны государств такого международного акта позволит им принять законы, закрепляющие принцип недискриминации, а также обеспечить создание международного механизма контроля по осуществлению пожилыми людьми всех прав и свобод человека без какой-либо дискриминации.

Рассматриваемая в настоящей статье тема — многоаспектная. В данном исследовании будут затронуты лишь некоторые права, оказывающие влияние на благополучие пожилых людей. Анализ начинается с рассмотрения права каждого человека на здоровье.

### Право на здоровье

Происходящие демографические изменения сопровождаются значительным увеличением распространенности неинфекционных заболеваний и инвалидизацией населения. Неинфекционные заболевания представляют собой крупнейшую угрозу общественному здравоохранению и подрывают социальное и экономическое развитие во всем мире [1]. Около половины смертей, связанных с неинфекционными заболеваниями, приходится на лиц старше 70 лет. Среди пожилых людей наблюдаются более высокие показатели инвалидности. По оценкам ВОЗ (2004 г.), предположительно 46 % людей старше 60 лет имеют инвалидность. Старость и инвалидность представляют собой факторы, повышающие риск нарушений прав человека.

Согласно тематическому исследованию о праве пожилого человека на здоровье, основными структурными проблемами организации оказания медико-социальной помощи пожилым являются нехватка подготовленного персонала, перегруженность лечебных учреждений, отсутствие программ профилактики, высокая стоимость медицинских услуг и лекарственных средств [20].

Право на наивысший достижимый уровень здоровья является одним из основных прав человека, юридически закрепленных на международном, региональном и национальном уровнях. КЭСКП в Замечании общего порядка № 14 сформулировал три основных правовых обязательства государств по обеспечению реализации права на здоровье, которые распространяются и на лиц пожилого возраста — уважение, защита и осуществление права на здоровье [8]. Пожилые люди часто являются

объектом политики государств, ограничивающих реализацию права на здоровье. Государство должно уважать право на здоровье, воздерживаясь от прямого или косвенного вмешательства в его реализацию и защищая пожилых от возможного влияния третьих лиц, от прямого или косвенного вмешательства со стороны компаний по производству медицинских товаров. Обязательство по осуществлению требует от государств принятия соответствующих правовых, административных, бюджетных, судебных, пропагандистских и других мер по полному осуществлению права на здоровье пожилого населения.

Для реализации права на самый высокий достижимый уровень физического и психического здоровья люди старшего возраста должны иметь доступ к информационным и обслуживающим системам, учитывающим возраст и обеспечивающим доступ к услугам здравоохранения по приемлемым ценам, что значительно снизит уровень инвалидности среди данной возрастной группы и уменьшит бюджетные затраты. Подобный подход должен охватывать вопросы профилактики, лечения и долговременного ухода [19].

Лица пожилого возраста должны обладать постоянным доступом к соответствующему, качественному медицинскому обслуживанию. Во многих системах здравоохранения отсутствует специализированное геронтологическое обслуживание, что оказывает негативное влияние на соответствие предоставляемой медицинской помощи конкретным потребностям пожилых людей. Государства должны создавать программы по увеличению числа специалистов-гериатров и улучшению подготовки различных специалистов по данному направлению для оказания эффективной помощи пожилому населению с сочетанными хроническими заболеваниями.

### Социальная защита пожилого населения

В эпоху экономической нестабильности пожилым людям угрожает особая опасность. Значительная доля пожилого населения, в том числе и в развитых странах, не располагает достаточными средствами к существованию. Медленные темпы восстановления экономики оказывают серьезное влияние на системы пенсионного обеспечения. Все более высокие уровни безработицы приводят к сокращению поступлений взносов, необходимых для выплаты пенсионных пособий.

Около 80 % населения мира не имеет в старости адекватной защиты от рисков, связанных с ухудшением здоровья, потерей трудоспособности и источников доходов. Только в странах с низким и средним уровнем доходов около 342 млн пожилых людей не имеют в настоящее время адекватной гарантии получения доходов, а к 2050 г. при существующих тенденциях данная цифра может увеличиться до 1,2 млрд человек [6].

Согласно Замечанию общего порядка № 3 (1990), п. 12, даже в периоды острой нехватки ресурсов государства обязаны защищать наиболее уязвимых членов общества [7]. Социальная защита включает право на получение пенсии, выплат по нетрудоспособности и медицинских льгот при надлежащем учете реальной стоимости жизни.

Право каждого человека на социальное обеспечение, включая социальное страхование, установлено в ст. 9 МПЭСКП. КЭСКО в Замечании общего порядка № 19 (2008) «о праве на социальное обеспечение» определил нормативное содержание права на социальное обеспечение. Под термином «социальное обеспечение» косвенно понимаются любые риски, связанные с потерей средств к существованию по независящим от человека причинам. Однако право каждого человека на социальное обеспечение признается без точного указания характера или уровня защиты, которая должна при этом гарантироваться государством.

Значительную роль в формировании международных стандартов социальной защиты играет Международная организация труда (МОТ). МОТ при поддержке организаций системы ООН разработали рамочную основу политики по поддержанию минимального уровня социальной защиты в соответствии с положениями о праве каждого человека на социальное обеспечение и на уровень жизни, достаточный для обеспечения здоровья и благополучия для него самого и членов его семьи [26].

Инвестирование в пенсионные системы считается одним из главных способов обеспечения экономической самостоятельности и повышения благосостояния людей старшего возраста. Экономические последствия старения населения для расходов государственного сектора на пенсионное обеспечение и здравоохранение в ближайшие десятилетия можно существенно смягчить, если увеличение продолжительности жизни будет сопровождаться параллельным ростом пенсионного возраста [15].

Ряд государств внесли изменения в национальное законодательство о занятости и пенсионном обеспечении с целью увеличить продолжитель-

ность периода трудовой деятельности, а также приняли законодательство о прогрессивном повышении пенсионного возраста. Средний возраст, дающий право выхода на пенсию в ОЭСР, установлен на уровне 65 лет. Однако половина стран ОЭСР повысит пенсионный возраст до 67 лет в ближайшем будущем. Пенсионный возраст повысится в 18 странах для женщин и в 14 странах для мужчин [18].

### Право на трудовую деятельность

Право на труд является необходимой предпосылкой осуществления других прав человека и неотъемлемой частью человеческого достоинства. Социальная интеграция, труд и занятость имеют столь же важное значение для пожилых людей, как и для других возрастных групп.

Право «каждого на справедливые и благоприятные условия труда», провозглашенное в ст. 7 МПЭСКП, имеет в контексте трудовой деятельности пожилых людей особо важное значение и гарантирует безопасные условия труда для данной группы населения до выхода на пенсию. КЭСКП в Замечании общего порядка № 6 призвал государства принимать меры по предотвращению дискриминации на основании возраста в области труда и занятости.

С первого дня своего существования Международная организация труда (МОТ) проявляла заботу о пожилых людях. В первом же акте по этому вопросу, принятому в 1930-х гг. и пересмотренному в 1967 г., предусматривались положения, касающиеся страхования по инвалидности, старости и потере кормильца [13].

В 1962 г. генеральный директор МОТ на Конференции труда [11] признал весомый вклад, который могут вносить в экономику и общественную жизнь пожилые работники. В последние годы большинство развитых стран целенаправленно прилагают усилия для расширения доступа пожилых людей к рынку труда. Некоторые развитые страны принимают меры для устранения препятствий, с которыми, несмотря на осуществляемые стратегии и принятые законы, по-прежнему сталкиваются пожилые люди, пытаясь устроиться на работу или сохранить свое рабочее место.

МОТ напрямую признала возраст одним из оснований для дискриминации лишь в 1980 г., приняв Рекомендацию № 162 о пожилых трудящихся, в которой содержался призыв принять меры по недопущению дискриминации в области труда и за-

нятости в рамках национальной политики, направленной на содействие равенству и возможностей для трудящихся независимо от их возраста [14].

На своей 310-й сессии в марте 2011 г. Административный совет МОТ постановил включить в повестку дня 102-й сессии (2013 г.) вопрос о занятости и социальной защите в новом демографическом контексте для общего обсуждения с учетом комплексного подхода.

### Защита прав пожилых женщин

Феминизация процесса старения — еще одна характерная черта современных тенденций в области старения населения. В глобальных масштабах в настоящее время женщины составляют 54,5% населения в возрасте 60 лет и более. На каждые 100 женщин старше 60 лет приходится 83 мужчины, а на каждые 100 женщин старше 80 лет — только 59 мужчин [4]. Воздействие гендерного неравенства на протяжении жизни женщины усиливается в пожилом возрасте и нередко основывается на глубоко укоренившихся культурных и социальных нормах [10].

Гендерная дискриминация в сфере занятости на протяжении всей жизни имеет кумулятивный эффект в пожилом возрасте, в результате чего пожилые женщины имеют диспропорционально более низкие доходы и пенсию в сравнении с мужчинами или вообще не получают ее. Накопительные системы социального обеспечения усиливают гендерное неравенство, поскольку женщины пожилого возраста зачастую получают в рамках таких систем пенсии и пособия меньших размеров. Во многих странах женщины вынуждены поддерживать определенный уровень активности, чтобы компенсировать снижение внутрисемейной поддержки и отсутствие всеобщих систем пенсионного обеспечения [12]. Системы пенсионного обеспечения, не строящиеся на выплате взносов, играют важную роль в обеспечении основных гарантий получения дохода в старости, особенно для женщин, которые обычно составляют большую часть лиц, занятых в неформальной экономике. Хотя следует отметить, что подобные системы, как правило, обеспечивают более низкие уровни пособий.

Руководствуясь положениями ст. 3 МПЭСКП, в которой подчеркивается обязанность государств-участников «обеспечить равное для мужчин и женщин право пользования всеми экономическими, социальными и культурными правами», КЭСКП считает, что государства-участники должны уде-

лять особое внимание женщинам старшего возраста, которые, посвятив всю свою жизнь или её часть заботам о семье, при этом не занимаясь какой-либо оплачиваемой деятельностью, дающей им право на получение пенсии по старости, а также не имея права на получение пенсий по случаю потери кормильца, зачастую оказываются в критической ситуации.

*Межамериканская система защиты прав человека* основывается на трех документах: Устав организации американских государств, Американская декларация прав и обязанностей человека и Межамериканская конвенция по правам человека. В данных документах отсутствуют отдельные положения о защите прав лиц пожилого возраста. В 1988 г. был принят дополнительный протокол к Американской конвенции по правам человека (Сан-Сальвадорский протокол в области экономических, социальных и культурных прав), формулирующий в ст. 17 право на специальную защиту для пожилых. Для реализации данного права страны-участники должны принимать обязательства по осуществлению необходимых мер [21]:

- обеспечить доступ к соответствующим учреждениям, а также продуктам питания и специализированной медицинской помощи для пожилого населения;
- проводить программы, специально разработанные для обеспечения участия лиц пожилого возраста в производственной деятельности в соответствии с их способностями и с учетом своего призвания и желаний;
- поощрять создание общественных организаций, направленных на повышение качества жизни пожилых людей.

В 2003 г. в рамках Экономической комиссии ООН для Латинской Америки и Карибского бассейна состоялась I Региональная межправительственная конференция по старению. По итогам работы конференции была принята Региональная стратегия реализации Мадридского плана действий по старению, определяющая основной целью защиту прав пожилого населения и разработку на национальном, региональном и международном уровнях стандартов и нормативно-правовых документов обязательного характера.

В 2007 г. на II Региональной межправительственной конференции по старению была принята Бразильская декларация, направленная на поощрение и защиту основных прав и свобод пожилых людей, искоренение всех форм дискриминации и насилия и создание сетей для защиты пожилых людей для эффективного осуществления своих прав.

Декларация сформулировала специальные рекомендации по обеспечению экономической безопасности, охране здоровья и окружающей среды.

*Европейская система защиты прав человека.* Значительную роль в защите прав пожилых в Европе играет Европейская социальная хартия 1961 г. Согласно положениям ст. 23, государства-участники для обеспечения эффективного осуществления права лиц пожилого возраста на социальную защиту обязуются принимать или поощрять надлежащие меры непосредственно или в сотрудничестве с государственными и частными организациями [22]. Государства также обязуются в соответствии со ст. 13 предоставить социальную и медицинскую помощь лицам, не имеющим достаточных средств для существования. Факультативный протокол к Европейской социальной хартии 1988 г. определяет основные направления деятельности для обеспечения защиты прав пожилых, включающие [24]:

- предоставление достаточных средств для достойного существования и активного участия в государственной, общественной и культурной жизни;
- распространение информации об услугах и льготах, предоставляемых лицам преклонного возраста;
- медицинское обслуживание и предоставление услуг, требующихся в их состоянии.

В соответствии со ст. 25 Европейской хартии об основных правах, страны-участницы Европейского союза признают и уважают право пожилых людей вести достойную и независимую жизнь, участвовать в общественной и культурной жизни. В дальнейшем в ст. 34 подтверждается, что пособия по социальному обеспечению и социальным услугам должны гарантировать защиту среди других обстоятельств и в период старости.

*Африканская система защиты прав человека.* В рамках региональной системы защиты прав человека на африканском континенте, права лиц пожилого возраста закреплены в ст. 18 Африканской хартии прав человека и народов 1981 г., согласно которой каждый пожилой человек имеет право на особые меры защиты в соответствии с физическими или моральными нуждами. Протокол о защите прав женщин в Африке 2003 г. содержит положения о специальной защите пожилых женщин и их праве на свободу от насилия и жестокого обращения.

*Национальные инициативы по защите пожилых.* Вопрос о правах пожилых людей часто ускользает из поля зрения при разработке нацио-

нальных нормативных актов. Лишь немногие государства учитывают серьезный возрастной сдвиг демографической структуры в своих кампаниях по борьбе с дискриминацией и насилием и обеспечении достаточного доступа пожилого населения к услугам здравоохранения.

Одной из первых стран, разработавшей в законодательном порядке нормы по защите прав пожилых, стали США. В 1965 г. был принят «Закон о пожилых», утверждающий права пожилого населения на физическое и психическое здоровье и достаточное социальное обеспечение в пенсионном возрасте [28]. На основании данного документа в структуре Департамента здравоохранения США было создано управление по вопросам старения. В некоторых штатах жестокое обращение с людьми преклонного возраста подпадает под законы об оскорблении действием, бытовом насилии; при этом преклонный возраст жертвы рассматривается как обстоятельство, отягчающее вину. В 1967 г. был принят Закон о дискриминации в трудовой деятельности, запрещающий дискриминацию на основании возраста при приеме на работу и устанавливающий санкции и объем компенсаций.

При рассмотрении основных этапов и направлений развития системы защиты прав пожилых на международном и национальном уровне следует провести аналогию с формированием концепции права на здоровье в международном плане. Право человека на здоровье в международном праве сформировалось, в основном, под влиянием «правовых традиций» стран Латинской Америки и закрепления права на здоровье в конституциях государств данного региона [25, 23]. Положения о специальной защите пожилого населения закреплены в конституциях Бразилии, Коста-Рики, Колумбии, Доминиканской Республики, Парагвая, Панамы, Никарагуа, Гондураса, Боливии. Конституция Бразилии гарантирует минимальные пенсионные выплаты даже в случае отсутствия отчислений в социальные фонды на протяжении жизни и запрещает дискриминацию по возрасту при любых обстоятельствах. В основном законе Панамы, Парагвая и Венесуэлы запрещается дискриминация по возрасту только при трудовой деятельности. Существующая демографическая ситуация и необходимость защиты прав пожилых повлияли на внесение положений о защите прав пожилых в недавно принятые конституции Эквадора, Боливии и Доминиканской Республики.

В Европе общий запрет на дискриминацию в сфере занятости и труда по признакам религии

или убеждений, инвалидности, возраста и сексуальной ориентации установлен в директиве Европейского союза 2000/78/ЕС. Оценка транспонирования и выполнения директивы 2000/78/ЕС Европейского союза показала, что во многих странах данная директива играет важную роль в изменении предвзятого отношения многих работодателей к пожилым людям на рынке труда.

Существующие национальные и международные механизмы защиты прав пожилых людей не отвечают современным потребностям данной группы населения. Государства должны разрабатывать и осуществлять более эффективные многосекторальные стратегии и программы по защите прав лиц пожилого возраста в соответствии с принципами равенства и недискриминации и с должным учетом существующих документов и национальных планов действий по проблемам старения. На международном уровне необходимо изучить возможность принятия целого ряда мер, включая согласование нового международно-правового документа, посвященного данной проблеме, утверждение нового мандата в рамках специальной процедуры под эгидой Совета по правам человека и обеспечение систематического учета прав пожилого населения во всех существующих механизмах, политике и программах.

## Литература

1. ВОЗ. Проект плана действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 гг. А66/9. Всемирная ассамблея здравоохранения. Женева, 2013. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_9-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf).
2. Всемирная ассамблея по проблемам старения. Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002. [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/pdf/ageing\\_progr.pdf](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/pdf/ageing_progr.pdf).
3. Генеральный секретарь. Послание в связи с Международным днем пожилых людей. 1 октября 2012. <http://www.un.org/esa/socdev/ageing/documents/IntlDay/olderpersons2012Russian.pdf>.
4. Департамент по экономическим и социальным вопросам Организации Объединенных Наций, настенная диаграмма «Старение населения и развитие, 2009». <http://www.un.org/esa/population/publications/ageing/ageing2009.htm>.
5. Доклад Верховного комиссара Организации Объединенных Наций по правам человека. E/2012/51. 2012. <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G12/420/73/PDF/G1242073.pdf?OpenElement>.
6. Доклад IV. Занятость и социальная защита в новом демографическом контексте. Международная конференция труда, 102-я сессия, 2013 г. Международное бюро труда. Женева, 2013.
7. Комитет по экономическим, социальным и культурным правам. Замечание общего порядка № 3 «Природа обязательств государств-участников», 1990. <http://www1.umn.edu/humanrts/russian/gencomm/Repcomm3.html>.
8. Комитет по экономическим, социальным и культурным правам. Замечание общего порядка № 6 «Экономические, со-

циальные и культурные права пожилых людей» (E/1996/22, 8 декабря 1995 года). <http://www1.umn.edu/humanrts/russian/gencomm/Repcomm6e.html>.

9. Комитет по экономическим, социальным и культурным правам. Замечание общего порядка № 14 «Право на наивысший достижимый уровень здоровья», 2000. <http://www1.umn.edu/humanrts/russian/gencomm/Rescgencom14.html>.

10. Комитет по ликвидации дискриминации в отношении женщин. Общая рекомендация № 27 относительно пожилых женщин и защиты их прав человека. CEDAW /C/GC/27. 2010. <http://www.refworld.org.ru/category,REFERENCE,,GENERAL,,4ed352c03b8,0.html>.

11. МБТ: *Пожилые люди* в трудовой жизни и на пенсии, доклад Генерального директора, Международная конференция труда, 46-я сессия. Женева, 1962. [http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed\\_norm/---relconf/documents/meetingdocument/wcms\\_210127.pdf](http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_norm/---relconf/documents/meetingdocument/wcms_210127.pdf).

12. МБТ: *Социальное обеспечение* в мире в 2010–11 годах: Обеспечение охвата во время и после кризиса. Международное бюро труда. Женева, 2010 г. [http://www.ilo.org/public/russian/region/eurpro/moscow/info/publ/ilo\\_social\\_security.pdf](http://www.ilo.org/public/russian/region/eurpro/moscow/info/publ/ilo_social_security.pdf).

13. МОТ. Конвенция № 128 о пособиях по инвалидности, по старости и по случаю потери кормильца. 1967 г. [http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100\\_ILO\\_CODE:C128](http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_ILO_CODE:C128).

14. МОТ. Рекомендация № 162. Рекомендация о пожилых работниках. 1980. [http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100\\_ILO\\_CODE:R162](http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:R162).

15. Новая европейская политика здравоохранения Здоровье – 2020. EUR/RC61/Inf.Doc./4. 2011. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/149060/RC61\\_rlnfDoc4.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/149060/RC61_rlnfDoc4.pdf).

16. ООН. Венский международный план действий по проблемам старения, 1982. <http://www.un.org/es/globalissues/ageing/docs/vipaa.pdf>.

17. Принципы ООН в отношении пожилых людей. 1991. Res.46/91 [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/oldprinc.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/oldprinc.shtml).

18. Соловьев А. К. Пенсионные системы в контексте страховых принципов // Журн. Нов. эконом. ассоциации. 2012. № 3 (15). С. 141–166.

19. Старение в XXI веке: триумф и вызов. ЮНФПА. Издание Фонда Организации Объединенных Наций в обла-

сти народонаселения (ЮНФПА), Нью-Йорк, и организации «Хелпэйдж Интернэшнл». Лондон, 2012.

20. Тематическое исследование об осуществлении права пожилых людей на здоровье, подготовленное Специальным докладчиком по вопросу о праве каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья Ананда Гровера. A/HRC/18/37. 2011. [http://www2.ohchr.org/english/bodies/hrcouncil/docs/18session/A-HRC-18-37\\_ru.pdf](http://www2.ohchr.org/english/bodies/hrcouncil/docs/18session/A-HRC-18-37_ru.pdf).

21. *Additional protocol* to the American convention on human rights in the area of economic, social and cultural rights «Protocol of San Salvador» OAS, Treaty series, № 69. 1988. <http://www1.umn.edu/humanrts/oasinstr/zoas10pe.htm>.

22. *Additional Protocol* to the European Social Charter. 1988. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/128.htm>.

23. Carozza P. From conquest to Constitutions: Retrieving a Latin America Tradition of the Idea of Human Rights // Hum. Rights Quarterly. 2003. Vol. 25. P. 281.

24. *European Social Charter* CETS № 035. 1961. <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?CL=ENG&NT=035>.

25. Glendon M. The forgotten Crucible: The Latin America Influence on the Universal Human Rights Idea // Harvard Human Rights J. 2003. Vol. 16. P. 27.

26. *International Labour Organization, Social Protection Floor for a Fair and Inclusive Globalization: Report of the Advisory Group* (Geneva, 2011).

27. «Millions of older persons are denied their rights», Statement of the United Nations High Commissioner for Human Rights on 1 October 2010. <http://www.ohchr.org/en/NewsEvents/Pages/DisplayNews.aspx?NewsID=10402&LangID=E>.

28. *Older Americans act of 1965*. Public Law 109–365. 109th Congress. 2006. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-109publ365/html/PLAW-109publ365.htm>.

29. *World Population Prospects: The 2008 Revision, vol. II: Sex and Age Distribution of the World Population* (United Nations publication, Sales No. 10.XIII.3). Организация Объединенных Наций. Нью-Йорк, 2009.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 11–17

A. H. Abashidze<sup>1</sup>, V. S. Malichenko<sup>1,2</sup>

#### INTERNATIONAL LEGAL FRAMEWORK OF ELDERLY RIGHTS PROTECTION

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Department of International Law, 6 ul. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198; e-mail: aslan.abashidze@gmail.com; <sup>2</sup> MGIMO University, Department of International Law, 76 pr. Vernadskogo, Moscow 119454; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

Aging of the population is one of the dominant trends in the XXI century. It is expected that by 2050, more than a quarter of the world's population (27%) will be 65 years or older. Increase of older persons' proportion in the population of most countries entails a change in the scale and structure of morbidity requiring higher costs for medical care, social security, including pensions. Ageing appears on the international agenda for more than 30 years. The Human Rights treaty bodies rank the elderly as a vulnerable group, who are more susceptible to various forms of discrimination. However, there is currently no any international legal instrument specifically dedicated to the problems of protection of the elderly at a time when their discrimination and stigmatization is a very common phenomenon.

**Key words:** social rights, the elderly, international legal protection, demographic situation

*В. И. Один*

## ЛИЧНОСТЬ ВРАЧА КАК КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ В ХРАМЕ ГЕРОНТОЛОГИИ

---

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: OdinVitali@mail.ru

---

Основой основ геронтологии является не фундаментальная наука и не диалектический материализм, а, на наш взгляд, особо почтительное отношение к старикам. Само же отношение к старикам в обществе переменялось в лучшую сторону совсем не так давно, когда появилась материальная возможность достойно поддерживать престарелых и реализовать монотеистические ценности, такие как ценность для Бога каждой жизни. Именно благодаря наличию в Петербурге хорошо организованных мест медицинского призрения профессор С. П. Боткин смог в 1889 г. осуществить первое в мире широкомасштабное комплексное исследование старости, обследовав более 2,5 тыс. стариков. Сегодняшняя либеральная модель, предусматривающая образование без воспитания, чревата самыми чудовищными последствиями. Нельзя забывать, что медицине известен ряд артефактов, когда врач в разных цивилизациях игнорировал клятву Гиппократова. Это Йозеф Менгеле и Карл Брандт, врачи «Отряда 731», Лейба Шатуновский, врачи клиники «Medicus» и многие другие. Эти факты заставляют внимательнее всмотреться в сегодняшнее время. Так, в британской печати появляются сведения об умерших от голода и жажды стариках в дорогих домах престарелых. Представляется необходимым вернуться к нравственным истокам медицины. Гордостью русской медицины является лейб-медик Евгений Сергеевич Боткин, который взойдя на Голгофу вместе со своим коронованным пациентом, Государем Николаем II, потому что не мог изменить своему честному слову. Так, в русской традиции славная гиппократова клятва преумножилась благородной дворянской честью. Рыцарский кодекс русского дворянина, описанный нами как «4D» — долг, доблесть, добро и досуг, — является лучшей формулой для воспитания и самосовершенствования благородного врача. Таким образом, предлагается обратить внимание на единство образования и воспитания в деле подготовки врачей нового поколения, что должно усилить гарантии сохранения высокоморального отношения к старикам и закрепить успехи фундаментальной геронтологии.

**Ключевые слова:** геронтология, пожилые, личность врача, клятва Гиппократова

Не будет преувеличением сказать, что основой основ геронтологии является не фундаментальная

наука и не диалектический материализм, а, как это ни странно, особо почтительное отношение к старикам. И это не фигура речи. Именно из чувства уважения к старости (s. нашим родителям, подарившим нам жизнь) и к старцам (s. мудрецам) возникает сначала юношеское желание им помочь, а затем и взрослое намерение, формирующее собственно науку, изучающую причины одряхления организма и разрабатывающую методы борьбы с этим злом.

Безусловно, геронтология как наука — одна из самых молодых. И не только хронологически, по критерию публикации первой монографии и введения в научный обиход собственно термина «геронтология», но и потому, что отношение к старикам в обществе переменялось в лучшую сторону совсем недавно, полминуты назад на часах цивилизованного человечества, когда появилась материальная возможность достойно поддерживать старых и престарелых. Так появившийся тысячелетия назад монотеизм, отдавший жизнь человека в руки Божьи и запретивший всякого рода убийства, смог достойно реализовать свои принципы только в конце XIX в. руками Бисмарка.

Отечественные геронтологи хорошо знают опыт нашего великого предшественника С. П. Боткина по изучению старости на примере обследования населения петербургских богаделен. Следует подчеркнуть, что Боткин смог осуществить это первое в мире широкомасштабное исследование (включающее обследование более 2,5 тыс. лиц пожилого и старческого возраста с использованием как клинических, так и лабораторно-инструментальных методов) благодаря собственно наличию этих достойных мест призрения в Петербурге, имеющих, в том числе, своих двух штатных докторов [9].

Хотелось бы также заметить, что, на наш взгляд, наука не может возникнуть из чисто эгоистических устремлений. Наука — это плод коллективного творческого разума. А он, как ни парадоксально, воспламеняется не выгодой или злобой,

а совестью, общественно полезной идеей или благородным делом. Поскольку человек — это «моральное животное», то он руководствуется в науке моральными ценностями или чисто творческими задачами (творческая антроподицея, по Бердяеву) [3]. Человек науки находит своё счастье в научном творческом акте. Недаром ещё ни один из нобелевских лауреатов не начинал свой рассказ об открытии со слов: «Решил я как-то заработать денег и спустился в лабораторию...». Особенно это наглядно в медицине, в которой инженеры гарины невозможны по определению.

Итак, отношение к старикам — это базис геронтологии. Но всегда ли так было? История человечества свидетельствует об извилистой дороге становления уважительного отношения к старикам в обществе. Особенно нас поражает сегодня отношение к старым людям в обществах, находящихся, по классификации Л. Моргана, на стадиях «дикарства и варварства» [16]. Так, С. С. Арнольди в монографии, посвящённой диким племенам, писал о том, что североамериканские индейцы оставляют своих дряхлых стариков умирать от голода, причём последние, в свою очередь, не жалуется, а в трогательных выражениях прощаются со своими детьми и друзьями [1]. Далее он упоминал о том, что некоторые леса Северной Германии называли «лесами скорби», потому что, по преданию, там сыновья умерщвляли своих престарелых родителей и зарывали в землю. Эскимосы прятали стариков в снежный шалаш и закрывали его льдом. Дж. Лебокк объяснял всё это отсутствием у дикарей христианских добродетелей — веры, надежды и любви [12].

Казалось бы, сегодня в нашем вполне ещё христианском обществе, «просвещённом Интернетом», отсутствуют какие-либо намёки на эту варварскую тему. Но вдруг, казалось бы совершенно неожиданно, появляются сообщения из Объединённого Королевства, где старики погибают в великолепных медицинских учреждениях от голода и жажды, так как на них не обращают внимания врачи и медсёстры. Так, сообщается о том, что в больницах Национальной системы здравоохранения Британии за 4 года умерли от голода 1 165 человек, далее приводятся гигантские цифры смертей от пролежней и сепсиса, и всё это — за огромную плату, около 800 фунтов стерлингов в неделю [28, 29]. Это парадоксально, но факт. Вновь актуальным становится старая истина — основа медицины есть не учреждение, но врач. Врач с большой

буквы, гиппократов врач. Носитель главного, что есть в медицине, — нравственной доминанты.

**I. Образование без воспитания:** *достижение или деградация?* В наше время, которое генерально точно определил наш современник, профессор А. И. Юрьев, как «век коротких денег и таких же мыслей» [25], слова актовой речи Сергея Петровича Боткина 1886 г. звучат для нас как чистый камертон, по которому мы можем сверять свой строй души и дела [4]. «*Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое даст ему возможность исполнить долг перед ближним и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни*».

Сегодня, когда в российском массовом сознании господствует вульгарный либерализм, приходится доказывать ранее абсолютно очевидные истины, например, такие принципиальные, как «*образование per se не может заменить воспитание*».

Почему же в новой России добропорядочность и благовоспитанность, считавшиеся ранее обязательными признаками благородного человека, уступили своё место грубой образованности? По-видимому, это закономерный результат длительного культа интернационализма в сочетании с физическим уничтожением носителей цивилизационного ядра, сменившегося культом толерантности. В условиях глобализации всё это привело к окончательной потере самоидентификации русского человека и торжеству принципов прагматизма и гедонизма. Хотя для истории подобная пертурбация сознания не нова. Вот как писала К. Светозарская в 1880 г. [24]:

*«В последние двадцать лет благовоспитанность и соблюдение светских приличий много пострадали от пагубного наплыва социальных идей, проповедуемых теми личностями, которые с легкой руки нашего романиста И. С. Тургенева получили и носят громкую кличку нигилистов. ...Вследствие этого пошлого учения, к сожалению, так пришедшего по вкусу некоторым молодым людям обоого пола, в наше русское общество прорвалась распущенность и даже грубость, страшно противоречащие благим намерениям нашего воспитательного правительства».*

Сегодня же приходится в разных дискуссиях напоминать о феномене Маугли, или синдроме педагогической запущенности вследствие психической депривации, то есть о невозможности ре-

бёнку развиваться в Личность вне цивилизационного контекста, вне родителей и учителей [11]. Как известно, все маугли, возвращающиеся в общество людей, даже ещё в детском возрасте, оставались на уровне развития домашних животных, не овладевая ни речью, ни мышлением. Так человечеству неоднократно были преподнесены уроки — самопроизвольно человеческая личность в ребёнке не рождается. Это не плесень. Это процесс — долгий и трудный. И что особенно важно, не развивается не только интеллект, но и нравственные принципы, которые, как и мышление, требуют развивающих упражнений под руководством мудрого учителя.

И это вовсе не досужие разговоры. В массах нет-нет, да и опубликуют сообщение о происшествиях в больнице (британской, российской, китайской и т. д.). Что-то с капельницей, не то лекарство, не тот эффект. И вот уже идут ставить капельницу две сестры — первая ставит, вторая контролирует. Но все в здравом уме понимают, что это не решение проблемы. При желании и двое могут сговориться о преступлении. И никакие видеокамеры не помогут. Ведь запись с них тоже может пропасть (как это бывало уже не раз в истории новой России). Самый надёжный контролёр поведения человека, как это ни парадоксально, — его собственная Совесть. И это особенно важно для врача, который часто остается с жизнью и смертью больного наедине, решая эти вопросы внутри своего сердца, куда не вольны проникнуть ни камеры слежения, ни подслушивающие микрофоны. И все это ещё и в условиях клинической работы, то есть в условиях недостаточной определённости.

**II. Артефакты мировой медицины.** В качестве аргументов нашим оппонентам приходится напоминать забывающиеся, как всё плохое, нелицеприятные моменты в истории человечества, именуемые нами как *артефакты мировой медицины*. Казалось бы, совершенно казуистические, но вполне закономерно проистекающие из своего цивилизационного контекста и потому — без осознания и осмысления механизмов которых — вполне могущие повториться. В этих мрачных эпизодах истории медицины профессионализм «врача без сердца» не уменьшал, а множил страдания. Особенно выделяются такие случаи в XX в., когда с введением в практику наркоза медицина впервые за многие века приобрела, казалось бы, наконец-то, истинно гуманный характер.

Политический философ А. С. Панарин разделял цивилизации по религиозному критерию [21]. Действительно, психология веры формируется у

человека, как правило, сизмальства, подспудно, в процессе общения с близкими людьми, сначала с членами семьи, затем с обществом, накладываясь, по-видимому, на генетические и, соответственно, физиологические и биохимические особенности того ли иного этноса. Более того, формальный акт принятия этносом той или иной религии происходил не только по наличию определённой возможности (так, для индейцев Латинской Америки по факту не было возможности принять магометанство или иудаизм, поскольку конкистадорами были испанские католики или, в крайнем случае, мараны), но и по определённой склонности, симпатии или, если хотите, тропности к определённой конфессии, определяющей и будущий образ жизни адепта (достаточно вспомнить красочную историю из летописи о выборе религии для Руси князем Владимиром).

Психология веры, как считает в свою очередь политический психолог А. И. Юрьев, «этот позвоночник психологии человека», самым существенным образом определяет общественно-политическую и личную жизнь людей [25]. Примеров в истории бесконечное множество, достаточно вспомнить крестовые походы или явление старообрядчества. Как считал В. В. Можаровский: «Религиозный менталитет включает в себя все устойчивые поведенческие характеристики и характеристики преобладающих установок мышления, воли и бессознательного, свойственные религиозным или секулярным группам, которые определяются преобладающим или долгое время преобладавшим в них вероисповеданием» [15].

Такой цивилизационный подход позволяет понять механизмы возникновения в конкретных обществах определённых явлений. И так, среди мировых артефактов медицины самый известный — это доктор Йозеф Менгеле [18].

*«Йозеф Менгеле — германский врач, проводивший опыты на узниках лагеря Освенцим в Третьем Рейхе. В своих “научных экспериментах” он анатомировал живых младенцев, мальчиков и мужчин без использования анестетиков, подвергал женщин ударам тока высокого напряжения с целью тестирования их выносливости. ... Из узников он выбрал около 3 тысяч детей-близнецов и подверг их своим экспериментам, которые заключались в попытках изменить цвет глаз ребёнка впрыскиванием различных химикатов в глаза, ампутации органов, попытки шить вместе близнецов. Братьям и*

*сестрам переливали кровь и пересаживали органы друг от друга».*

Здесь уместно напомнить, что феномен Менгеле возник не на пустом месте, и дело даже не в идеологии Третьего Рейха, который некоторые интеллектуалы считают результатом развития германского романтизма, а дело в том, что этот факт надо рассматривать в контексте западно-европейской цивилизации, католическая церковь которой преуспела в инквизиционных радениях. Стоит вспомнить, преклонив голову, многовековую историю охоты на ведьм и еретиков, десятки, если не сотни тысяч европейцев, замученных в застенках, сожжённых заживо «органами внутренних дел» римско-католической церкви. Таким образом, фашистский феномен Менгеле и его двадцати коллег, осуждённых Нюрнбергским трибуналом за преступления против человечности, имеет свою предысторию, логично вытекающую, по всей видимости, из западноевропейского цивилизационного контекста. Стоит напомнить такой факт, что евгеническая принудительная стерилизация некоторых групп населения в Европе началась задолго до прихода к власти в Германии национал-социалистов.

Таким образом, врач-исследователь Менгеле оказался не спасителем болящих и страждущих, а, напротив, «Ангелом Смерти», и его профессионализм послужил чёрному делу увеличения числа на земле человеческих страданий.

Другой, тоже, к сожалению, практически забытый артефакт мировой медицины — это феномен «Отряда 731» [17].

*«Отряд 731» — специальный отряд Квантунской армии. Занимался исследованиями в области биологического оружия, опыты производились на живых людях (всего до 10 тысяч военнопленных и похищенных китайцах, русских, монголах). Также проводились опыты с исследованием пределов выносливости человека под воздействием экстремальных факторов, например, на больших высотах или при низкой температуре. Людей помещали в барокамеры, снимая на киноплёнку агонию, обмораживали конечности вплоть до их обламывания от хрупкости. Характерным опытом было вскрытие живого человека и последовательное извлечение жизненно важных органов».*

На наш взгляд, феномен «Отряд 731» — это пример закономерного порождения японской цивилизации, где харакири, включающее почётное отрубание головы самурая его лучшим другом, до сих пор — поступок, вызывающий всеобщее одо-

брение. Это и «восточные шахиды» — камикадзе, воины-смертники, также пользующиеся всеобщим поклонением. И неслучайно сотрудники этого отряда в послевоенной Японии не были осуждены, а напротив, получили учёные степени и общественное признание. Таким образом, феномен «Отряд 731» — это патологическое, но закономерное порождение японского варианта дзэн-буддизма с его идеологией всеобщей предопределённости, а значит — и обречённости перед лицом бренности бытия. Несложно догадаться, что в этой парадигме жизнь человека немного стоит.

Итак, в случае с «Отрядом 731» мы опять видим, что высочайший профессионализм врачей-исследователей использовался не для исцеления, а для гибели людей и преумножения их мук.

Два других артефакта мировой медицины принадлежат иудейской цивилизации, известной своей мессианской восторженностью и практическим подходом к делу. Это, прежде всего, феномен студентки медицинского факультета Лионского университета Розалии Залкинд, известной как комиссар Землячка [19]. Эта, как её называли, «фурия красного террора», была одним из организаторов красного террора в Крыму в 1921 г., когда без суда и следствия было казнено несколько десятков тысяч белогвардейцев, поверивших в обещанную большевиками амнистию, отказавшихся от предложения П. Н. Врангеля эвакуироваться в Константинополь, оставшихся в Советской России и прошедших объявленную регистрацию. Вот как пишет историк С. П. Мельгунов [14]:

*«Крымская резня 1920–1921 гг. вызвала даже особую ревизию ВЦИКа. <...> но все комманданты городов в оправдание предъявляли телеграмму Бэла Куна и его “секретаря” Землячки с приказанием немедленно расстрелять всех зарегистрированных офицеров и военных чиновников... И. С. Шмелев в своем показании Лозаннскому суду говорит, что расстреляно более 120 тысяч мужчин, женщин, старцев и детей. <...> официальные большевистские сведения определяли число расстрелянных в 56 тысяч человек».*

На этом примере мы видим, как недоучившийся врач, болезненно воспламенённый мессианской идеей радикального переустройства мира любой ценой, превратился в свою полную противоположность — кровожадного изверга и палача.

Другой представитель данной цивилизации — врач-гешефтмахер Лейба Шатуновский — стал известен тем, что умышленно под видом прививок

заражал сифилисом своих пациентов, которые затем составляли его практику. Вот как писали в медицинской прессе того времени [8]:

*«... В Москве возникло дело врача Лейбы Шатуновского, обвиняемого в прививании малолетним пациентам сифилиса или иных каких-то заразных болезней с корыстными целями. Публика и публицистика заволновались, медицина переполошилась за свою репутацию, злостного Шатуновского заподозрили в душевной ненормальности и препроводили в тюремную больницу для определения его умственного состояния. В настоящее время, как сообщают газеты, экспертиза тюремных врачей окончена: тюремные врачи не могут дать определенного заключения, и признали необходимым подвергнуть Шатуновского дальнейшему испытанию в психиатрической клинике Московского университета».*

Здесь мы видим также патологическое, но, по-видимому, тоже достаточно закономерное порождение цивилизации, привилегированным доходом которой из веку был ростовщический бизнес, так как христианство строго запрещало давать «деньги в рост» своим последователям. Таким образом, данный доктор-выгодополучатель, ничтоже сумняшеся, перенёс близкий ему ростовщический подход в медицину.

И последний зарубежный артефакт, о котором мы хотели бы напомнить, — это клиника «Medicus» в албанской Приштине, которая стала известна в Европе своим «прагматичным подходом» к пленным сербам: их использовали как доноров органов для трансплантации богатым пациентам из третьих стран. Среди фигурантов процесса 2011 г. были израильский посредник, турецкий трансплантолог, албанцы, владелец клиники «Medicus» и бывший чиновник косовского Минздрава. К сожалению, по делу «чёрных трансплантологов» через суд прошли только эпизоды из послевоенной балканской истории, а вот что об этом написала в своей книге бывший прокурор Международного трибунала ООН по бывшей Югославии Карла Дель Понте [7]:

*«...Следователи и официальные лица миссии ООН от заслуживающих доверия журналистов узнали о том, что летом 1999 года косовские албанцы переправили от 100 до 300 похищенных через границу в Северную Албанию. ...Похищенных сначала содержали в складах и других помещениях в городах Кукес и Тропое. Информаторы сообщили журналистам о том, что самых молодых и крепких пленников хоро-*

*шо кормили, никогда не били, их осматривали врачи. Потом этих людей перевозили в другие места в районе Бурреля. В числе этих мест была и хижина за желтым зданием в 20 километрах к югу от города. По словам журналистов, в этом желтом здании была оборудована своеобразная хирургическая клиника. Врачи извлекали внутренние органы пленных. Через аэропорт Тираны Ринас эти органы доставляли в зарубежные клиники и пересаживали пациентам, которые готовы были оплатить подобные операции. Один свидетель рассказал о том, как сам доставлял такую “посылку” в аэропорт. Если нужна была только одна почка, разрез зашивали, а человека содержали в хижине до тех пор, пока не требовалась вторая почка или другой жизненно важный орган. Пленные в хижине знали, что их ждет. Они в ужасе молили убить их сразу. Среди пленных были женщины из Косово, Албании, России и других славянских государств. Двое информаторов сообщили, что они помогали хоронить мертвецов вокруг желтого здания и на соседнем кладбище. Кроме того, информаторы сообщили, что эта деятельность осуществлялась с ведома и при активном участии офицеров АОК высшего и среднего звена. ... Следствия по делам, связанным с АОК, были самыми мучительными для трибунала по бывшей Югославии. ... Многие албанские кланы не признают иного закона, кроме закона кровной мести, которая распространяется на всех родственников. Я уверена в том, что некоторые сотрудники миссии ООН и даже миротворческого контингента НАТО опасались за свою жизнь и за жизнь своих коллег. Думаю, что некоторые судьи трибунала по Югославии боялись оказаться в руках албанцев. Даже в Швейцарии меня предупреждали о возможности кровной мести».*

Таким образом, здесь имеет место артефакт патологического, но в чём-то закономерного порождения магометанской цивилизации, до сих пор фанатично исполняющей ежегодные кровавые жертвоприношения. И если знать, что, по законам шариата, магометанин, перешедший в другую веру, заслуживает смертной казни, тогда становится понятно, откуда берётся такое жестокое отношение к «неверным». Так, в этом случае врач, давший клятву Гиппократу, напроочь забыл её под влиянием более мощных архетипов мышления.

В заключение обратимся к двум зеркальным артефактам русской православной медицины. Первый артефакт был широко известен петербургской пу-

блике в начале XX в. по результатам расследования гениального русского сыщика А. Ф. Кошко. Некий ловкий человек Обриен-Де-Ласси, дабы получить наследство, решил умертвить прямого наследника, имеющего хроническое заболевание, с помощью доктора Панченко, соблазнив последнего пятью тысячами рублей (фантастическая сумма для того времени). Этот самый Панченко, умышленно загрязняя шприц, привёл больного к заражению крови и смерти [10]. Свои мотивы он так объяснил в написанном им в тюрьме признательном письме:

*«Да. Я убил его. Мой грех. Но сможете ли вы понять все те душевные переживания, весь тот тернистый скорбный путь, которым я дошел до этого. Мне думается, что нет. Вы не поймете меня хотя бы потому, что редкому человеку выпадает несчастье быть обуреваемым тем страшным чувством, что люди банально называют любовью, не имея, в сущности, о ней никакого понятия. Да, я любил, любил каким-то демоническим чувством. Все мною приносилось ей в жертву: я работал, как вол, я сокращал до минимума часы отдыха и сна, я втапывал в грязь мое имя и честь и, наконец, совершил убийство, смертельно ранил свою совесть — и все для того, чтобы на приобретенные этим тяжелейшим путем деньги хоть несколько скрасить ей жизнь. На себя я мало тратил: ходил обтрепанным, в истоптанной обуви. Но зато за все лишения получал, как высшую награду, её ласку. Вы, обыкновенный, здоровый человек, не поймете того трепета, той жадности, с какими я ожидал этих ярких минут. Впрочем, минуты эти редко мне выпадали на долю. Обычно меня держали в черном теле: кормили остатками с „господского стола“, ночевал я часто на полу, у постели, вместе с её любимой собачкой. Но не все ли равно. Лишь бы быть вблизи от неё, лишь бы дышать одним воздухом с нею. Я любил её и ласковой, и гневной; сладостно было ощущать, как её розовые ногти впиваются тебе в лицо и безжалостно рвут твою старую кожу. Да, я любил её так, как нынче уж не любят. ... Я долго ждал и мучился в тюрьме; не страх перед наказанием, не строгости тюремного режима, не даже тень мой несчастной жертвы отравляли мне покой, — нет, а мысли лишь о ней. ... Но дни текли: ни весточки, ни слуха... И пал я духом ... Пока ещё я жив, но, будучи живым, я ведаю уже глубины небытия...»*

На этом примере видно, что такая патологическая зловещая страсть смогла, по-видимому, вполне закономерно, возникнуть в контексте извращенного православного «любящего» сознания. Бог есть любовь. Но артефакт доктора Панченко показал, что извратить любовь и превратить её в смерть пациента легко, если нет твердого нравственного стержня.

**III. Гордость русской медицины.** Но русской медицине есть чем гордиться. Её славные сыны являют собой пример гиппократова врача для всего человечества. И самый яркий тому пример — Евгений Сергеевич Боткин [5]. Приват-доцент Евгений Боткин остался в истории мировой медицины как пример доблестного служения своему врачебному долгу. Будучи лейб-медиком, он дал слово Государю Николаю Александровичу, что не покинет царскую семью ни при каких обстоятельствах, и в трагическую ночь с 16-го на 17-е июля 1918 г. вместе со своими пациентами спустился в подвал Ипатьевского дома, ясно понимая близость неминуемой развязки. Этим поступком он навеки вошёл в анналы мировой медицины. Большевики предложили Евгению Сергеевичу «освободиться» и покинуть своих подопечных. По воспоминаниям бывшего австрийского солдата-большевика Иоганна Мейера «Как погибла царская семья», на это доктор ответил: «...Видите ли, я дал царю честное слово оставаться при нём до тех пор, пока он жив. Для человека моего положения невозможно не сдержать такого слова. Я также не могу оставить наследника одного. Как могу я это совместить со своей совестью? Вы все должны это понять». Держался Евгений Сергеевич с охранниками твёрдо, даже грубо, как с подчинёнными, и единственный из императорской свиты не снял погон (как того они категорически требовали) и ходил по-прежнему в своей генеральской шинели, а на требования солдат отвечал односложно: «Я не солдат, я врач». И как это ни удивительно, его не трогали. Видимо, охранники видели и не могли не оценить ту доброту, которую нёс людям этот доктор. У Евгения Сергеевича в Тобольске была широкая практика, если можно назвать практикой лечение без вознаграждения. Единственное, на что он закрывал глаза, это то, что за его спиной пациенты оплачивали извозчиков. Как он писал брату в письме: «Это удивительное понимание, к которому мы в больших городах совершенно не привыкли, бывало иногда в высокой степени уместным, т.к. в иные периоды я бы не в состоянии был и навещать больных вследствие отсутствия денег и быстровозрастаю-

щей дороговизны извозчиков». (Ранее, в 1917 г., при переезде его дочери Татьяны Евгеньевны на новое место из родительского дома, её со всем скарбом перевезли бесплатно, так как кучера, бывшие придворные извозчики, сказали, что «...не возьмут никаких денег. Его Превосходительство очень часто лечил их семьи даром».)

К сожалению, позже, когда в Екатеринбурге его вместе с царской семьёй взяла под охрану команда Якова Юровского, он писал: «Я потерял свои иллюзии относительно доброты и терпимости русского народа». Тогда же, в смутное революционное время, он оказался одним из немногих в Царском Селе, кто вызвался сопровождать Государя в ссылку, в то время как практически все генералы свиты отказались от личного предложения Царя. А в последний момент жизни, когда начался внезапный расстрел в подвале Ипатьевского дома, он попытался своей грудью закрыть Государя. «Доктор Боткин рванулся вперед, чтобы защитить Николая и его сына. Сразу после Царя он получил пулю в сердце и упал во всю длину своего тела рядом с Алексеем. Его пенсне со сверкающими стеклами осталось у него на носу, глаза были широко открыты».

Здесь необходимо сказать о важной характеристике русской цивилизации, а именно, о наличии в старой России системы «облагораживания общества». По заложенному Петром I порядку, любой вольный гражданин (то есть, кроме крепостных, для них оставался выход — выкупиться или получить вольную после отбытия рекрутской повинности) мог, служа верою и правдой Царю и Отечеству, продвинуться по табелю о рангах и получить звание сначала личного, а затем потомственного дворянина. Так, например, обер-офицерское звание давало чин личного дворянина, а штаб-офицерское звание, соответственно, потомственного дворянина. Таким образом, Евгений Сергеевич был не просто врач, а потомственный дворянин — и по отцу профессору, и по своему генеральскому чину. И здесь следует напомнить, что в таблице о рангах, точнее в Жалованной Грамоте дворянству, данной Государыней Екатериной II и подтверждённой позже Государем Александром Павловичем, в 6-м пункте о преступлениях, разрушающих дворянское достоинство, на первом месте, впереди измены, разбоя и воровства, стояло НАРУШЕНИЕ КЛЯТВЫ, то есть измена честному слову [23].

Таким образом, великий русский врач-дворянин Евгений Сергеевич Боткин взошёл на Голгофу, по-

тому что не мог изменить своему честному слову. Так в русской традиции славная гиппократова клятва преумножилась благородной дворянской честью.

И тогда становится понятно, почему шотландский «гастарбайтер», лекарь Джеймс Виллие, ставший лейб-медиком и президентом Императорской медико-хирургической академии, всю свою жизнь посвятил преданному служению новому Отечеству, а практически все заработанные деньги (более 1 млн 200 тыс. рублей серебром) завещал на постройку больницы для бедных в составе Академии. Так научила его жить Россия.

И недаром сегодня в России нашла свой последний приют «доверительная медицина», которая, в отличие от доказательной, основана не столько на математически выверенных доказательствах, сколько на личном опыте врача и его школы, с осознанием врачом всей полноты ответственности не за болезнь, но судьбу больного [20].

Также хотелось бы напомнить слова профессора С. П. Боткина, о том, что «больного надо любить». И все практические врачи с этим положением, несомненно, согласятся, поскольку на практике знают, как благотворно на результатах лечения отражается симпатия к пациенту. В античной классификации любви, оставшейся нам от Аристотеля и включающей Эрос — любовь чувственную, Филию — любовь-дружбу, Агапе — любовь к богам и Сторге — любовь к родителям и членам семьи, отсутствует любовь к пациенту. А поскольку отсутствие термина не позволяет явление формализовать и с ним работать, мы решили восполнить данный пробел и считаем уместным эту любовь назвать Лелео — от русского глагола «ле-леять». Будем надеяться, что такая формализация поможет новому «цифровому» поколению легче понять принципиальную важность сентиментальной стороны врачебной деятельности.

**IV. *Medicina art nobelissima est.*** Краткий экскурс в историю медицины подводит нас к первоначальной мысли о неоспоримой важности личности врача как «важнейшему ингредиенту» лечебно-диагностического процесса. Не секрет, что личность врача имеет неоспоримую ценность и важность для самого больного. Для досужего дилетанта, разглагольствующего о «чистой науке», эта тема не имеет никакого значения только до момента его болезни. С момента же постановки грозного диагноза любой бизнесмен скажет, что он хочет лечиться не просто у дорогого специалиста, но и, обязательно, у доброго врача и прекрасного чело-

века, не считающего медицину бизнесом и занимающегося врачеванием не для наживы, а спасения страждущих ради.

Иллюстрацией этого факта служат слова «великого капиталиста» Генри Форда [26]:

*«...Кажется, господствует мнение, что больной, в особенности если он обращается в больницу, становится собственностью своего врача. <...> цель нашей больницы порвать с этими обычаями. <...> В моей больнице минимум содержания врача равняется тому, что они могли бы зарабатывать при самой успешной и широкой частной практике. Ни один из них ничуть не заинтересован в пациенте с финансовой точки зрения. <...> больница, на мой взгляд, не должна работать с прибылью».*

И действительно, в диалектическом конфликте науки и искусства, разума и чувства несомненно одно. Если наука как Ratio предлагает метод, то чувство как Совесть намечает цель и взвешивает цену, которую придётся заплатить за достижение этой цели с помощью того или иного научного метода. Потому совершенно ясно, что конфликт между целеполаганием и способом достижения цели является абсолютно дуалистическим. И мы прекрасно помним, какие трагедии разворачивались с народом, правители которого утверждали, что «цель оправдывает средство».

По поводу этого положения ярко выразился великий Чарли Чаплин [27]:

*«Чем старше я становлюсь, тем всё больше меня занимают вопросы веры. Мы больше живем верой, чем нам это кажется, и получаем от неё больше, чем представляем себе. Из веры, по-моему, рождаются все наши идеи. Без веры никогда бы не возникли бы новые гипотезы и теории, не развивались бы естественные науки и математика. Я думаю, что вера есть продолжение нашего разума, за пределами очевидного, она тот ключ, который открывает непознаваемое. Отрицать веру — это значит опровергать самого себя и тот дух в себе, который порождает нашу творческую силу».*

Таким образом, возвращаясь к медицине, надо сказать, что любому здравомыслящему человеку понятно, что робот-врач никогда не пожалует о своей «врачебной ошибке», поскольку чувство вины и муки Совести ему неведомы. Как в бизнесе: «обанкротились, так обанкротились, новую фирму откроем». В медицине не так, жизнь человека уже не вернёшь. Как мы говорим, «в медицине другая математика: один — это уже очень много».

Что же составляет структуру личности врача, как она воспитывается? Об этом нам кажется уместным сказать следующее. Личность настоящего врача, как говорят в просторечии — «врача от Бога», это личность Рыцаря с большой буквы. Бескорыстное служением идеалам и рыцарскому долгу — это и есть самая мощная и чистая нравственная энергия, которая только и способна к чудесному перевоплощению в своё материальное состояние — исцеленного больного. Так, любой врач по призванию легко подпишется под нижеследующими строчками наставлений генерала Роберта Баден-Пауэлла, родоначальника скаутского движения, как под характеристиками своего лучшего коллеги по ремеслу. По Баден-Пауэлли, основные параграфы Рыцарского устава таковы [2]:

1. *Благородство мыслей и поступков по отношению к другим.*

2. *Самодисциплина.*

3. *Самосовершенствование.*

И, наверно, любой человек в здравом уме и твёрдой памяти согласится, что это именно те качества, которые бы он хотел видеть у своего лечащего врача, которому он доверил свою жизнь и здоровье. В этих словах для врача, прежде всего, деятельная забота о благе другого, контроль и обоснованность каждого своего действия, а также постоянное профессиональное развитие. Ибо где нет развития, там деградация. И, конечно, занятия благородными видами спорта и музыкой, которая очищает душу и питает её жизненной энергией. Кстати, сам генерал любил музицировать на фортепиано и скрипке.

С другой стороны, врач, особенно сегодня, — это и член команды. Да, лечащий врач — это солист оркестра, на него идут, на нём вся полнота ответственности за качество концерта. Но пока он не найдёт общего тона с флейтой или, тем паче, с первой скрипкой, катарсиса ждать не приходится. И здесь также вполне уместна цитата джентльмена Баден-Пауэлла, как это ни странно звучит, о ... футболе!

*«... Футбол — прекрасная игра для развития юноши физически и даже нравственно, так как она приучает его отрешаться от эгоизма, держаться на своём месте и, вместе с тем, не быть праздным зрителем, а эти качества служат залогом успеха во всякой жизненной игре».*

И действительно, лучше не выразить словами мысль о правилах «клинической игры», в которой задействованы, кроме лечащего врача, врачи страховых компаний, функционалисты, организаторы,

специалисты, младший медицинский персонал и прочие.

Но, опять же, необходимо подчеркнуть, что лечащий врач — это основная, базовая фигура в здравоохранении. Это ось медицины, на нём всё держится, и вокруг него всё и должно вращаться. К сожалению, несмотря на то, что именно лечащий врач принимает ключевые лечебно-диагностические решения (то есть, по сути, вершит судьбу пациента), в системе отечественного здравоохранения, унаследовавшей от Советской России «феодалную» структуру, в которой врач — всего лишь наёмный работник, на практике получается, что не система здравоохранения — для врача, а врач — для системы здравоохранения.

На практике именно лечащий врач несёт как нравственное, так и юридическое бремя ответственности за больного. (Вообще, надо сказать, немного профессий имеют именные статьи в УК. Врач — в их числе. Такая вот «почётная привилегия».) Ему приходится «держаться удар» со стороны страховых компаний, озабоченных прибылью, на которую покупается врач, делая лишние, на их взгляд, назначения; со стороны главного врача, также озабоченного прибылью и статистическими показателями эффективности его учреждения. Врачу приходится быть настороже, так как за его деятельностью внимательно следят следственные органы и считают каждый выписанный им больничный лист (с врачами ведь намного проще работать, чем с уголовниками или банкирами, у которых дорогие адвокаты и секьюрити). Врачу приходится следить, чтобы, не дай Бог, не перегрузить медсестру назначениями (ведь если она уволится, желающих на такую зарплату найти будет крайне затруднительно). В этих трудных условиях именно лечащий врач призван осуществить величайшую миссию медицины — «не навреди, но спаси».

При этом сегодня всё большее число пациентов желают видеть медицину сферой услуг, где можно без хлопот приобрести «товар с гарантией» и желательнее со скидкой. Этот процесс десакрализации медицины, к сожалению, идет лавинообразно под воздействием техносферы. Данное обстоятельство существенно снижает в последующем эффективность лечения, так как лишает самого пациента целительного действия плацебо-эффекта, на котором изначально во многом и строилась храмовая медицина. Причем всё это до момента серьёзного заболевания, когда вчерашний покупатель медицинских услуг неожиданно превращается, порой, в весьма требовательного адепта: «доктор, спаси, а

то прокляну!» или «зарезу!» — в зависимости от национального колорита. Потому сегодня от врача требуется дополнительное качество — умение маневрировать между ролью успешного менеджера, «продавца медицинских услуг» приболевшему покупателю и между извечной и сакральной ролью «наместника Бога на земле» для тяжелобольного и страждущего. Так, в частности, врачу нужно грамотно осуществлять принцип «*suum cuique*» — каждому своё, то есть бездомному — помочь с крышей над головой, безденежному — предложить проверенные средства народной медицины, а богатому — самый дорогой и модный медикамент, в который он поверит.

Итак, все вышеперечисленные тренды и вызовы, как мы убеждаемся, предъявляют новые требования к личности врача. И для врача здесь важным подспорьем, кроме науки, будет Культура с большой буквы. Так, врач, воспитанный в отрочестве на книгах княгини Л. Д. Шаховской, охватывающих историю Древнего Рима от времени племён до падения Империи, читающий перед сном Цицерона, учебники истории Трачевского и Виппера, любящий классическую музыку, всегда сумеет найти общий язык со всеми своими «контрагентами». Он никогда не потеряет самообладания, сохранит бодрость духа и всегда найдёт выход из создавшегося положения. Потому что он знает, что он не Бог, но ему «дано». А если дано, то просто надо делать своё дело, ответственно и красиво. *Debes ergo potes*. Здесь вновь уместны слова генерала Баден-Пауэлла о рыцарях [2]:

*«...Рыцари придавали очень большое значение хорошему расположению духа: терять самообладание и выказывать гнев считалось у них признаком дурного тона. ... Дж. М. Барри пишет: “Те, которые вносят солнечный свет в жизнь других людей, не могут этим же не внести счастья и в свою собственную”, другими словами, если вы способствуете счастью других, то создаете свое собственное».*

Безусловно, истоки рыцарской морали лежат в Римской империи, этой колыбели европейской цивилизации, где мальчиков учили таким добродетелям, как «*virtus*» — мужеству и непреклонной воли, «*gravitas*» — серьёзности, «*pietas*» — преданности богам, отечеству и обычаям, а также «*modestia*» — скромности. Исходя из этих постулатов, становится понятным достигнутый масштаб достижений римлян. Достаточно напомнить о качестве римских дорог, в частности Аппиеву дорогу, построенную в 312 году до н.э., которая восхищает

нас и поныне. А ведь такие дороги были протянуты во все дальние уголки империи от Палестины до Британии.

В свою очередь, анализируя достижения русской православной цивилизации, в том числе науку, культуру, философию, протяжённость освоенных пространств, включая ближний космос, процветание и сохранение малых народов, можно заметить, что всё это стало возможным, благодаря, как мы называем, принципу «4D». А именно — выработанным русским народом и тщательно охраняемым в своем цивилизационном ядре четырёх добродетелям: Долг, Доблесть, Добро и Досуг (развитие личности в свободное время). Всё это следует знать и исповедовать врачу русской медицинской школы, поскольку понимание и выполнение этих принципов помогает сохранить творческую жизненную энергию и полноценно реализоваться на врачебном поприще.

Также врачу не следует забывать, что его учитель Гиппократ был отнюдь не цирюльником, а жрецом и государственным деятелем. Как писали ему сенат и народ Абдера [6]:

*«Величайшая опасность угрожает теперь нашему городу... Спаси же нас, приди немедленно и дай наставление нашему отечеству... Ты будешь лечить город, ты сам законодатель, ты сам судья, ты сам спаситель и ты явишься мастером всего этого!»*

Такой общественный статус имел «князь врачей» Гиппократ, и гиппократовым врачам не должно от этого наследного статуса отказываться.

Таким образом, профессионализм, чувство собственного достоинства и хорошее воспитание являются залогом успешной врачебной деятельности, приносящей благо как пациентам, так и врачу.

**V. Образование как воспитание в старой России.** Что же касается хорошего воспитания, то, кроме обучения этикету, о чём мы писали выше, сама система образования в старой России могла быть примером в этом отношении. В гимназический курс входили такие обязательные предметы, как математика, «царица наук», развивающая абстрактное мышление; логика, развивающая научное мышление; русская словесность, развивающая способность ученика чётко излагать свои мысли и аргументы; полный курс истории народов, а также языки великих античных цивилизаций — латынь и древнегреческий. На этих языках читались оригинальные произведения древних философов, мыслителей и героев, что способствовало формированию

целостной картины мира и становлению ученика как гармонично развитой личности.

И, наконец, в гимназиях преподавали и такой экзаменационный предмет, как Закон Божий. И можно долго говорить о свободе совести и свободе нравов, этих завоеваниях Великой французской революции (которая, кстати, осталась мировым брендом, в отличие от дискредитированной Великой русской революции, которая придала капитализму всех стран привлекательное социалистическое лицо и сформулировала человечеству не менее яркие и важные лозунги «Мир народам, земля крестьянам, хлеб голодным!»), но если напомним только одно сбывшееся пророчество Ф. М. Достоевского: «А если Бога нет, то всё дозволено», то становится понятным, чем безбожие и «бес»-духовность могут обернуться для медицины. Примеры артефактов, когда люди в белых халатах не имели страха Божьего в душе, мы уже достаточно перечислили выше.

Важность педагогики, в которой неразрывно единство образования и воспитания, подчёркивал великий Н. И. Пирогов, ради которого объявляли перемирие на франко-немецкой войне 1870—1871 гг. для того, чтобы он мог пересечь линию фронта и оперировать раненых обеих воюющих сторон, и который, после выхода на пенсию, посвятил себя работе попечителем Одесского, а затем Киевского учебного округа. И вот то, что он считал наиболее важным в педагогике [22]:

*«Конечная цель разумного воспитания должна заключаться в постепенном образовании у ребенка ясного понимания вещей окружающего мира и преимущественно общественного, т.е. того, в котором ему со временем придется действовать. Это прежде всего. Затем последовательным результатом такого понимания должно быть возведение добрых инстинктов детской природы в сознательное стремление к идеалам правды и добра. И наконец в задачу воспитания как результат того и другого, должно входить постепенное образование нравственных современных убеждений, образование твердой и свободной воли и, следовательно, воспитание тех гражданских и человеческих доблестей, которые составляют лучшее украшение времени и общества».*

И действительно, все вышеупомянутые артефакты мировой медицины, как мы убеждаемся, проистекают из-за нерешения задач, поставленных в своё время гениальным хирургом Пироговым. Остаётся только добавить, что сам Николай

**Интеллектуальный вклад русской цивилизации в лице эмигрантов «первой волны» в мировую культуру и науку**

Деятель	Новое направление или изобретение
Стравинский И. Ф.	музыка (композиция)
Кандинский В. В.	живопись (абстракционизм)
Замятин Е. И.	литература (антиутопия)
Леонтьев В. В.	экономика (метод «затраты — выпуск»)
Пригожин И. Р.	химия, философия (неравновесная термодинамика и диссипативные структуры)
Вертинский А. Н.	шансон (авторская песня)
Зворыкин В. К.	телевизор
Сикорский И. И.	авиастроение
Понятов А. М.	видеомагнитофон
Сорокин П. А.	социология, культурология (теория социальной стратификации и социальной мобильности)
Алехин А. А.	шахматы (чемпион мира)

Иванович в детстве воспитывался, как и его сверстники, на знаменитой Тербеневской азбуке (созданной отцом автора эрмитажных Атлантов), составленной из карикатур на французов во время их бегства из Москвы в 1812 г. До глубокой старости Пирогов запомнил эти картинки. Так Николай Иванович ребёнком получил заряд бодрости духа на всю жизнь и деятельную любовь к Родине. И становится понятным источник той силы духа, которая позволила Пирогову сутками не выходя из ледника изучать анатомию на покойниках.

Из всего вышесказанного становится понятно, почему представители белой эмиграции, бывшие выпускники гимназий и университетов украсили как науку, так и культуру западноевропейской цивилизации. Это были одарённые, блестяще образованные, сильные духом люди. Так, в *таблице* приведены наиболее выдающиеся представители первой волны белой эмиграции. Здесь и Александр Вертинский, выступавший со своими авторскими песнями в ресторанах Парижа задолго до известных французских авторов-шансонье, появившихся только уже перед Второй мировой войной, — Шарля Трене и Жоржа Брассанса. Здесь и единственный непобеждённый чемпион мира по шахматам Александр Алехин. Здесь и предтеча Джорджа Оруэлла автор первой антиутопии Евгений Замятин и многие-многие другие.

И ещё. До революции хорошим тоном считалось искусное владение музыкальным инструментом. И потому не удивительно, что С. П. Боткин регулярно брал уроки игры у профессора консерватории по классу виолончели, а на «боткинских субботках» музицировал с гостями. Александр

Беляев, автор «Человека-амфибии», и гениальный инженер-изобретатель Лев Термен учились одновременно в университете и, параллельно, в консерватории. А Пётр Чайковский ещё в детстве слушал, как его отец, инженер Воткинского завода, играл дома с коллегами в составе камерного оркестра.

И если сегодня, в наше время, нужно научно доказывать, что прослушивание и исполнение классической музыки и даже просто хоровое пение развивают абстрактное мышление и тормозят развитие болезни Альцгеймера, то в старой России это был просто хороший тон. Эмпирически доказанная правильность и эффективность изящного поведения. Таким образом, хорошее воспитание помогает его носителю быть более успешным и эффективным и приносить как пользу себе, так и благо людям.

Итак, хорошее воспитание, заключающееся, прежде всего, в доброжелательном настрое и искусстве быть предупредительным, является неоспоримо важным качеством врача, причём с совершенно прагматической точки зрения, качества выполнения его великой функции — исцеление больных и облегчение страждущих. Ведь, наверное, недаром Иисус Христос, когда путешествовал по Палестине, доказывал, что он сын Божий, своим высоким врачебным мастерством — исцеляя больных и оживляя умерших.

### Заключение

А в заключение хотелось бы вспомнить слова Леонида Соловьёва, сказанные устами братьев-соседей старика Нияза: «*Мы недавно похоронили нашего отца и ныне у очага пустует место, предназначенное для старшего. И мы лишены ежедневного счастья почтительно созерцать белую бороду, без которой, равно как и без младенческого крика, дом считается наполовину пустым. Ибо хорошо и спокойно на душе у человека лишь тогда, когда он находится посредине между тем, обладающим бородой, кто дал ему жизнь, и между тем, лежащим в колыбели, которому он сам дал жизнь*» [13].

И пусть эта статья внесёт свою скромную лепту в укрепление нравственного фундамента как храма медицины, так и храма геронтологии, науки о старости и способах её преодоления.

## Литература

1. Арнольди С.С. Цивилизация и дикие племена. М.: Книжный дом «Либроком», 2011.
2. Баден-Пауэлл Р. Как воспитать из юноши настоящего мужчину. М.: Аст, 2004.
3. Бердяев Н.А. Философия свободы. Смысл творчества. М.: Правда, 1989.
4. Боткин С.П. Клинические лекции. Т.2. М.: Медгиз, 1950.
5. Боткина Т.Е. Воспоминания о Царской Семье // В кн.: Царский лейб-медик. Жизнь и подвиг Евгения Боткина. СПб.: Царское Дело, 2010.
6. Гиппократ. Афоризмы. М.: Эксмо, 2009.
7. Дель Понте К. Охота. Я и военные преступники. М.: Эксмо, 2008.
8. Дюков Е. Прививочная медицина в храме Фемиды // Вестн. гомеопат. мед. 1900. № 10. С. 288–291.
9. Кадьян А.А. Население С.-Петербургских градских богаделен. Материалы к изучению старости по исследованию, произведенному под руководством С.П. Боткина в 1889 году. СПб., 1890.
10. Кошко А.Ф. Очерки уголовного мира царской России. М.: Столица, 1991.
11. Лангмейер Й., Матейчек З. Психическая депривация в детском возрасте. Прага: Авиценум, 1984.
12. Лебокк Дж. Начало цивилизации и первобытное состояние человека: Умственное и общественное состояние дикарей. М.: Книжный дом «Либроком», 2011.
13. Леонов Л.В. Повесть о Ходже Насреддине. Л.: Лениздат, 1974.
14. Мельгунов С.П. Красный террор в России. М.: Айрис Пресс, 2006.
15. Можаровский В.В. Критика догматического мышления и анализ религиозно-ментальных оснований политики. СПб.: ОВИЗИ, 2002.
16. Морган Л. Древнее общество: исследование линий человеческого прогресса от дикости через варварство к цивилизации (пер с англ.) / Под ред. М.О. Косвена. М.: Книжный дом «Либроком», 2011.
17. Моримура С. Кухня дьявола. М.: Прогресс, 1983.
18. Ногаллер А.М. Хуже смерти. Заметки с выставки «Медицинские эксперименты на людях в нацистских концентрационных лагерях» // Заметки по еврейской истории. 2002. № 23. 26 дек.
19. Овалов Л. Январские ночи: повесть о Розалии Землячке. М.: Политиздат, 1972.
20. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет. СПб.: ВМедА, 2003.
21. Панарин А. С. Реванш истории. М.: Русский мир, 2005.
22. Пирогов Н.И. Избранные педагогические сочинения. М.: АПН, 1952.
23. Порай-Кошиц И. История русского дворянства. М.: Крафт, 2003.
24. Светозарская К. Светский человек. Л.: Невский проспект, 1991.
25. Стратегическая психология глобализации / Под ред. А.И. Юрьева. СПб.: Logos, 2006.
26. Форд Г. Моя жизнь. Мои достижения. М.: Финансы и статистика, 1989.
27. Чаплин Ч. Моя биография. М.: Вагриус, 2000.
28. Brady T. Nearly 1,200 people have starved to death in NHS hospitals because 'nurses are too busy to feed patients' // Mail Online. 2013. 3 March.
29. Lawrence T. Hundreds have died of dehydration in care homes // The Independent. 2011. 31 January.

Adv. geront. 2014. Vol.27. №1. P. 18–29

V.I. Odin

## THE PERSONALITY OF THE DOCTOR AS A CORNER STONE IN THE TEMPLE OF GERONTOLOGY

S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194175;  
e-mail: OdinVitali@mail.ru

The fundamentals of gerontology are not fundamental science and not dialectical materialism, but, in our opinion, particularly respect for elders. The very same attitude toward the elderly in the society has changed to the best party not so long ago, when the material ability had appeared to adequately support the elderly and implement the monotheistic values, such as the value to God of every life. Thanks to the presence in St. Petersburg at 1889 year well-organized places for medical care of oldster professor S. P. Botkin was able to implement the world's first large-scale complex research of old age, surveyed more than two thousand old people. Today's liberal model of providing education without upbringing is fraught with the most terrible consequences. We must not forget a number of artifacts in medicine, when the doctor in different civilizations ignored the Hippocratic Oath. These are Josef Mengele and Karl Brandt, the physicians of «Unit 731», Leiba Shatunovskii, the doctors of the clinic «Medicus», and many others. These facts force to carefully scrutinize the current time. So in the British newspapers the information appear about the dead from hunger and thirst old people in expensive nursing homes. It seems necessary to go back to the moral roots of medicine. The pride of the Russian medicine is a life-physician Eugene S. Botkin, who ascended to Calvary with his crowned patient, Emperor Nicholas II, because he could not change his word of honor. Thus, in the Russian tradition, glorious Hippocratic writings oath strengthened by noble honor. Knight code of the Russian nobleman, described us as «4D» (in Russian): duty, virtue, goodness and leisure, is the best formula for education and self-improvement noble doctor.

Thus, it is proposed to pay attention to the unity of education and upbringing in preparing the next generation of doctors, which should strengthen the guarantees of the preservation of high moral relations to the old people and gains of fundamental gerontology.

**Key words:** gerontology, elderly patients, doctor personality, the Hippocratic Oath

*Т. В. Гавриленко, В. М. Еськов, А. А. Хадарцев, О. И. Химинова, А. А. Соколова*

## НОВЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ГЕРОНТОЛОГИИ В ПРОГНОЗАХ ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, 628400 Сургут, ул. Ленина, 1;  
e-mail: taras.gavrilenko@gmail.com

Методами теории хаоса–самоорганизации и методами классической статистики изучали поведение вектора состояния сердечно-сосудистой системы человека в разных возрастных группах. Наблюдения производили на коренных жителях Севера РФ. Методами теории хаоса–самоорганизации показаны различия в параметрах квазиаттракторов для коренных жителей Севера РФ. Произведено сравнение с результатами классической статистики.

**Ключевые слова:** квазиаттрактор, переменность сердечного ритма, вектор состояния системы

Прогнозы динамики численности народов ханты и манси в Югре создают определенное социальное беспокойство на отдаленную перспективу. Особенно неблагоприятный прогноз — по продолжительности жизни и кривой смертности мужского населения представителей коренных народов Югры, и даже пришлое мужского населения. Более того, бытует мнение, что цивилизация, сделав доступными негативные «блага» (курение, употребление алкоголя, изменение привычного рациона пищи и так далее), резко усугубила эту негативную картину именно для коренного населения обского Севера России.

Не менее важной проблемой старения коренного населения Югры является биологический потенциал долгожительства народов ханты и манси. Иными словами, возникает вопрос о длительной адаптации к особым северным условиям и её влиянии на общую продолжительность жизни на Севере России. Эта проблема имеет общебиологическое и экологическое значение для жизни всех северных народов мира, а в аспекте возможностей глобального похолодания (как альтернативы глобальному потеплению) эта проблема приобретает и общемировое значение (она актуальна для всего населения Земли). Таким образом, и проблема снижения качества жизни коренного населения Севера РФ за счет урбанизации, и проблема возможных гене-

тических изменений под действием особых условий Севера определяют важную общую биомедицинскую проблему долголетия жителей северных территорий и многих других северных стран мира.

В настоящем сообщении показаны возрастные аспекты поведения сердечно-сосудистой системы (ССС) коренных народов Севера России с позиций теории хаоса–самоорганизации (ТХС). В частности, демонстрируются возможности использования параметров квазиаттракторов в поведении компонент вектора состояния ССС в фазовом пространстве состояний (ФПС) для оценки возрастных аспектов поведения ССС.

Использовали методы электрокардиографии и вариационной пульсографии. Были обследованы 192 человека — представителей народа ханты трех возрастных групп: 1-я — 20–35 лет; 2-я — 35–55 лет; 3-я — 55–102 года. Использовали автоматизированные комплексы «Кардиовизор» и «Элокс-01 М». Для обработки данных применяли традиционные статистические методы и методы ТХС, которые обеспечили расчет параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния системы (ВСС) в ФПС. Для этих целей динамику кардиоинтервалов быстрым преобразованием Фурье представляли в виде амплитудно-частотной развертки и строили фазовые плоскости, где в качестве функции  $x_1 = x_1(t)$  использовали сами кардиоинтервалы (как функцию времени  $t$ ), а вторая фазовая координата  $x_2 = x_2(t) = dx_1/dt$  являлась скоростью изменения  $x_1(t)$  [1, 2]. С помощью ЭВМ рассчитывали размеры объемов фазовых пространств, внутри которых наблюдается хаотическое движение ВСС для каждого конкретного человека. Эти объемы определяли как произведение интервалов  $\Delta x_i$  для каждой  $i$ -й координаты, где  $\Delta x_i = \max(x_i) - \min(x_i)$  (максимальное и минимальное значения  $x_i$ ). Сам объем  $V_G = \prod_{i=1}^m \Delta x_i$ , где

$m$  — размер пространства состояний. В данном случае  $m=2$ , пространственные координаты —  $x_1$  и  $x_2$ .

Научная школа Сургутского государственного университета выделяет класс сложных биологических динамических систем, к которым относятся и все функциональные системы организма человека как системы третьего типа с особыми пятью свойствами и 13 отличиями от обычных систем, изучаемых при традиционном детерминистско-стохастическом подходе [1, 5–7]. В рамках разрабатываемой нами ТХС [1, 4] такие системы третьего типа имеют компартментно-кластерное строение и особое свойство — мерцание. Это последнее свойство удовлетворяет второму постулату ТХС: конкретное значение ВСС в ФПС не имеет информационного значения (точка в ФПС не дает информации о состоянии биологических динамических систем). В этом случае необходимо наблюдать ВСС за некоторый период времени  $T$  и определять области в ФПС, в пределах которых ВСС движется в ФПС. Эти области мы определяем как квазиаттракторы, а их параметры имеют информационное значение (их объем  $V_C$  и координаты их центра, а также положение этих квазиаттракторов для группы обследуемых по отношению к другой группе обследуемых) [2–4].

Таким образом, в ТХС мы можем определять параметры квазиаттракторов как для отдельных испытуемых, так и для их групп и сравнивать их хаотическую динамику во времени или в ФПС. В рамках ТХС система регуляции кардиоритма на любом отрезке времени  $T_1$  не может повторять динамику кардиосохранений на любом другом отрезке  $T_2$  ( $T_1 \neq T_2$ ), так как любой отрезок, состоящий из кардиоинтервалов, невоспроизводим и неповторим в принципе. Поэтому мы рассматривали кардиоритмы как особый хаотический процесс (однако к ним нельзя применять экспоненты Ляпунова и автокорреляционные функции) и для него строили фазовые плоскости с ВСС, которые описывали особенности регуляции кардиоинтервалов  $x=x(t)=(x_1, x_2)^T$ , где  $x_1=x_f(t)$  — параметры кардиоинтервалов как функции времени (получаются в результате анализа ЭКГ и пульсографии), а  $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$  рассчитывает ЭВМ и строит фазовые плоскости с квазиаттракторами, которые имеют вид *рис. 1, в*. В результате анализа квазиаттракторов разных возрастных групп были выявлены особенности хаотической динамики кардиоритма у испытуемых 20–35; 35–55 и 55–102 лет.

Представим результаты сравнительного анализа особенностей хаотической динамики кардиоритма для 1-й (20–35 лет) и 2-й (35–55 лет) возрастных групп. Сразу отметим, что исследование коренного населения северных территорий РФ показало доминирование парасимпатического (ПАР) отдела вегетативной нервной системы над симпатическим (СИМ), *табл. 1*. На *рис. 1* представлены результаты исследования ССС у испытуемых из 1-й и 2-й групп на основе данных, полученных методом пульсоинтервалографии. Из *рис. 1* видно, что ССС у испытуемых демонстрирует довольно высокую вариабельность, что характерно практически для любого здорового (без явных патологий) человека. Подобная картина справедлива для большинства населения нашей планеты. Необходимо отметить, что для коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры у подавляющего большинства (> 80%) испытуемых 2-й группы амплитудно-частотная характеристика демонстрирует доминирование амплитуд колебаний в области низких частот. Это свидетельствует об общем снижении вариабельности сердечного ритма в среднем возрасте. Качественно хаотическую динамику работы ССС у представителей 1-й и 2-й групп можно увидеть на фазовой плоскости (*см. рис. 1, в*) в виде количественных характеристик квазиаттракторов  $V_C$  (значения площади квазиаттракторов), что представлено в *табл. 2*.

Средние величины параметров всего ВСС (ФПС имеет размерность  $m=7$ ), характеризующие состояние кардиореспираторной системы, приведены в *табл. 1*. Подобные данные характерны для 1-й и 2-й групп испытуемых. Следует обратить внимание на значение индекса напряженности по Р. М. Баевскому (ИБ), характеризующего состояние адаптационной реакции организма в целом. Для 1-й и 2-й групп испытуемых ИБ обычно не превышает 80 ед.

Для статистической оценки параметров хаоса в регистрируемых сигналах в качестве сравнения с ТХС рассчитывали энтропию Шеннона. На *рис. 2* представлены гистограммы распределений значений кардиоинтервалов, полученные при расчете значений энтропии (значения энтропии и площади квазиаттракторов — *см. табл. 2*).

Из *табл. 2* видно, что оценки параметров хаоса (и, как следствие, вариабельности сердечного ритма) по Шеннону и в рамках ТХС имеют разные величины: большему значению площади квазиаттрактора  $V_C$  соответствует меньшее значение энтропии  $S_{sh}$ .

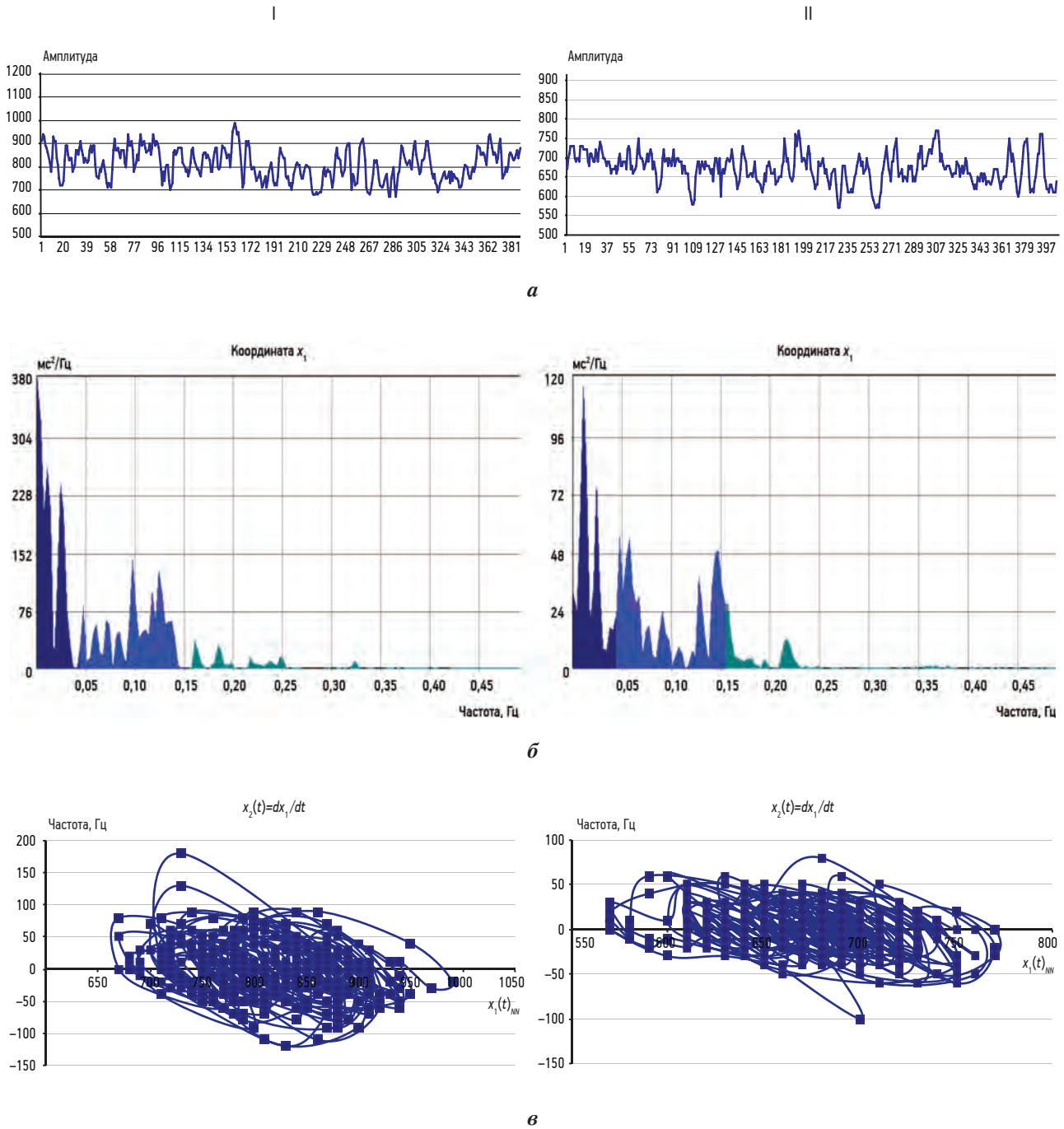


Рис. 1. Иллюстрация анализа кардиоинтервалов для испытуемых 1-й и 2-й группы: I — испытуемая Ми, возраст на момент обследования — 23 года; II — испытуемая Ви, возраст на момент обследования — 45 лет.

а — зависимость кардиоинтервалов  $x_1 = x_1(t)$  по данным пульсоинтервалографии; б — амплитудно-частотная характеристика этих же сигналов  $x_1(t)$ ; в — фазовый портрет сигнала  $x_1$  на плоскости с координатами  $x_1, x_2 = dx_1/dt$  (для испытуемых 1-й и 2-й групп)

Особенности хаотической динамики кардиоритма у испытуемых 3-й группы (55–102 года) были получены у представителей коренного населения северных территорий РФ в возрасте 70 лет и старше. Бытует мнение, что коренное население северных регионов обладает крайне низкой продолжительностью жизни. Однако при исследова-

нии была выявлена достаточно большая группа испытуемых 55 лет и старше и обнаружены истинные долгожители возрастом более 100 лет. Примеры обработки данных испытуемых 3-й группы представлены на рис. 3 (1-я испытуемая — 102 года; 2-я — 56 лет). Из рис. 1 и 3 видно, что ритмо-

Таблица 1

Средние показатели состояния сердечно-сосудистой системы у испытуемых 1-й и 2-й групп по результатам пульсоинтервалографии

Испытуемая	NN	SpO <sub>2</sub>	СИМ	ПАР	SDNN	HRV	ИБ
Mu	801	97	1	17	63	10,2	23
Vi	667	98	4	8	38	7,2	59

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: NN — число кардиоинтервалов; SpO<sub>2</sub> — значение степени насыщения гемоглобина крови кислородом, %; СИМ — показатель активности симпатической вегетативной нервной системы, усл. ед.; ПАР — показатель активности парасимпатической нервной системы, усл. ед.; SDNN — стандарт отклонения всех NN-интервалов — квадратный корень от дисперсии всех измеряемых кардиоинтервалов, усл. ед.; HRV — отношение совокупности плотности распределения к максимуму плотности распределения, то есть отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (амплитуда моды), усл. ед.; ИБ — индекс напряженности по Р.М.Баевскому, усл. ед.

граммы испытуемых 3-й группы существенно отличаются от таковых у испытуемых 1-й и 2-й групп.

Из рис. 3 видно, что ССС испытуемых 3-й группы обладает очень низкой вариабельностью сердечного ритма, что является маркером долгожительства (и не только у народов ханты). Фактически, ритмограммы (см. рис. 3, а) выстраиваются в порядке убывания, поэтому можно говорить, что сердце работает в крайне упорядоченном режиме (временные интервалы между ударами сердца практически одинаковые). Амплитудно-частотные характеристики демонстрируют значения амплитуд сигнала (по сравнению с испытуемыми 1-й и 2-й групп) на всем частотном диапазоне.

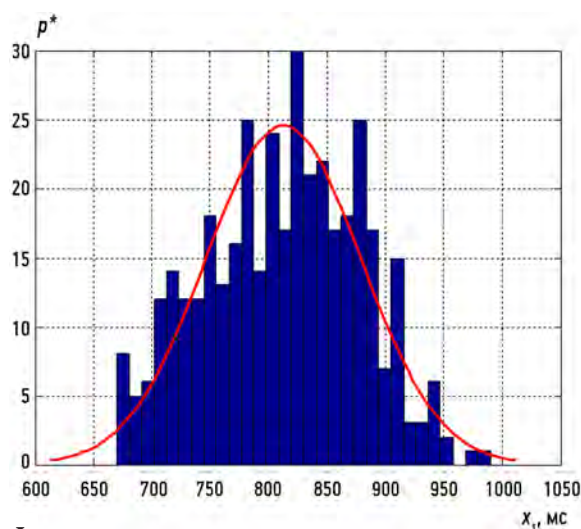
Значения энтропии Шеннона и площади квазиаттракторов у испытуемых 1-й и 2-й групп

Показатель	Испытуемая Mu (23 года)	Испытуемая Vi (45 лет)
Площадь квазиаттрактора $V_G$ (усл. ед.)	83600	72800
Энтропия Шеннона $Ssh$	3,4281	3,5056

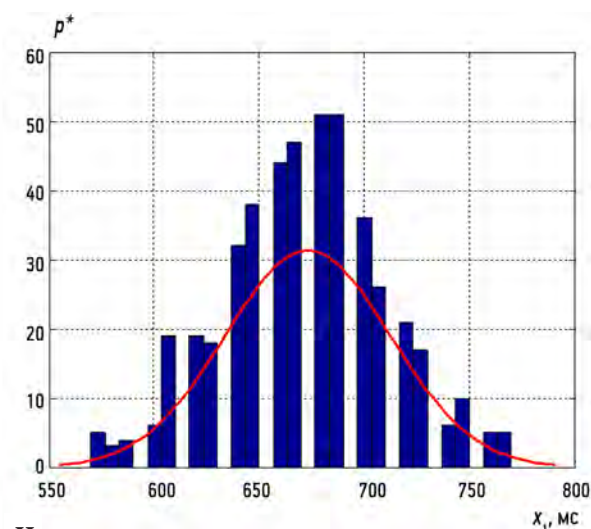
В некоторых случаях наблюдается проявление высокочастотных составляющих сигнала (см. рис. 3, П—б). Фазовый портрет испытуемых 3-й группы сжимается в точку, что в рамках ТХС свидетельствует о крайне низкой вариабельности сердечного ритма. В табл. 3 представлены значения площади квазиаттракторов —  $V_G$ .

Средние параметры, характеризующие состояние кардиореспираторной системы, приведены в табл. 4. В отличие от представителей 1-й и 2-й групп, у испытуемых 3-й группы доминирует СИМ отдел вегетативной нервной системы (см. табл. 3), что свидетельствует о высокой напряженности состояния организма. В свою очередь, значение ИБ также крайне высокое, превышающее показатели физически хорошо тренированных людей (80–140 ед.).

Как и для первых двух групп, для испытуемых 3-й группы была рассчитана статистическая оценка — энтропия Шеннона. На рис. 4 представлены значения кардиоинтервалов, сформированные при расчете значений энтропии. При одинаковых параметрах расчета энтропии и построения гистограмм



I



II

Рис. 2. Значения кардиоинтервалов при расчете энтропии Шеннона для двух испытуемых 1-й и 2-й групп: I — испытуемая Mu, возраст на момент обследования — 23 года; II — испытуемая Vi, возраст на момент обследования — 45 лет;  $p^*$  — число кардиоинтервалов, попадающих в диапазон разбиения

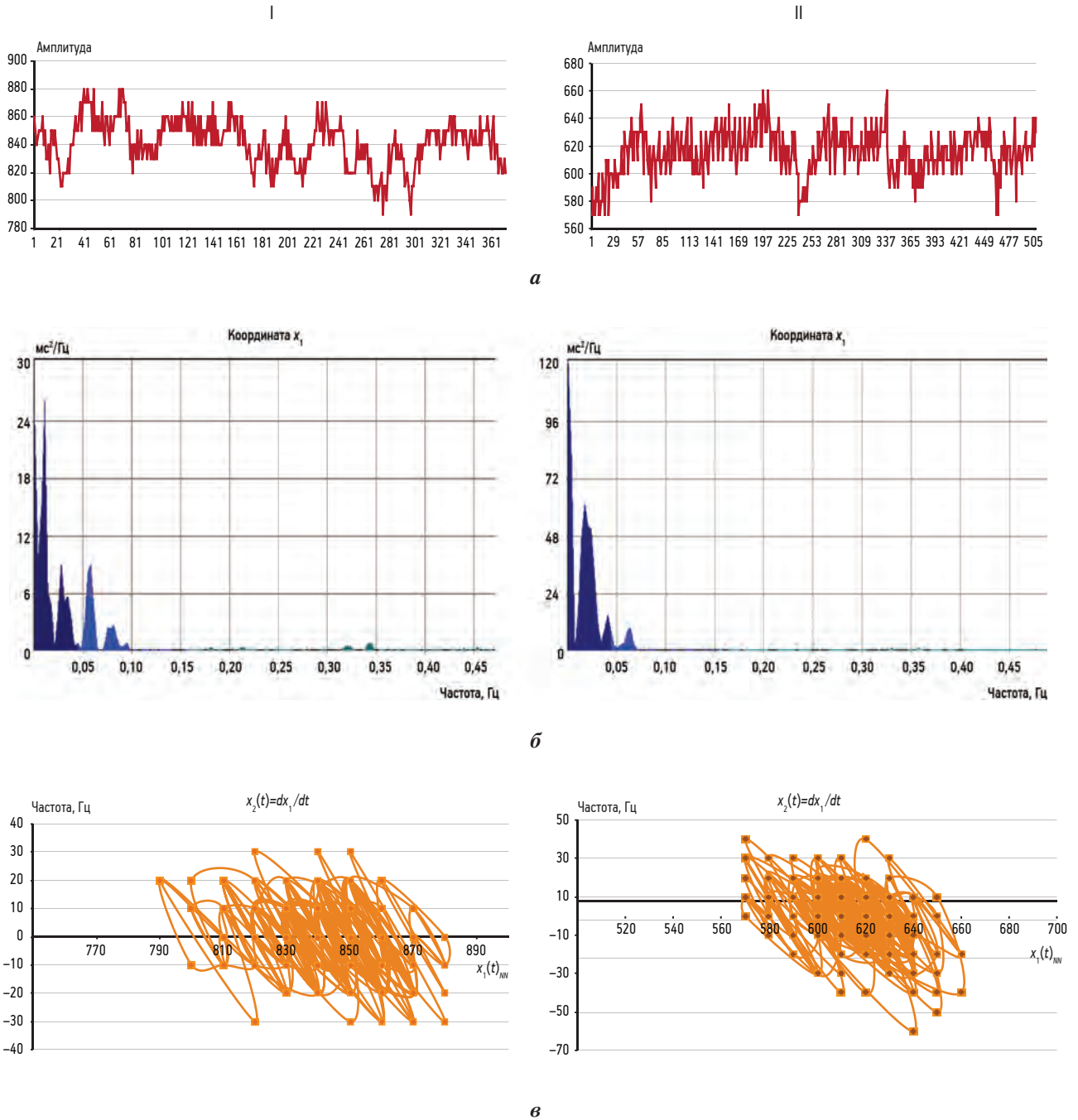


Рис. 3. Иллюстрация анализа кардиоинтервалов для испытуемых 3-й группы: I — испытуемая R1, возраст на момент обследования — 102 года; II — испытуемая So, возраст на момент обследования — 56 лет; а — зависимость кардиоинтервалов  $x_1 = x_1(t)$  по данным пульсоинтервалографии; б — амплитудно-частотная характеристика сигнала  $x_1(t)$ ; в — фазовый портрет сигнала на плоскости с координатами  $x_1$ ,  $x_2 = dx_1/dt$  (для испытуемых 3-й группы)

наблюдается существенная дискретность распределения кардиоинтервалов. Рассчитанные значения энтропии Шеннона представлены в табл. 3.

Очевидно, что и статистическая оценка ( $Ssh$ ), и оценка в рамках ТХС ( $V_C$ ) находятся на очень низком уровне и согласуются в полной мере. Площади квазиаттракторов дают количественную меру качества процессов старения, развития па-

тологий ССС или влияния внешних факторов на ССС, в частности, при развитии патологий (замирание, пробежки) площадь квазиаттрактора существенно увеличится, что представлено в других наших исследованиях.

Исследования хаотической динамики параметров ССС у коренного населения северных территорий РФ позволяют сделать прогноз на долго-

Таблица 3

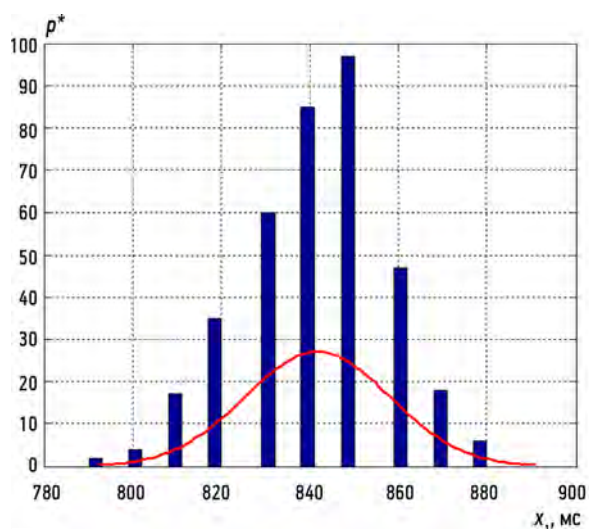
## Значения энтропии Шеннона и площади квазиаттракторов у испытуемых 3-й группы

Показатель	Испытуемая R1 (102 года)	Испытуемая So (56 лет)
Площадь квазиаттрактора $V_G$ (у. е.)	5400	11700
Энтропия Шеннона $Ssh$	1,9589	2,1499

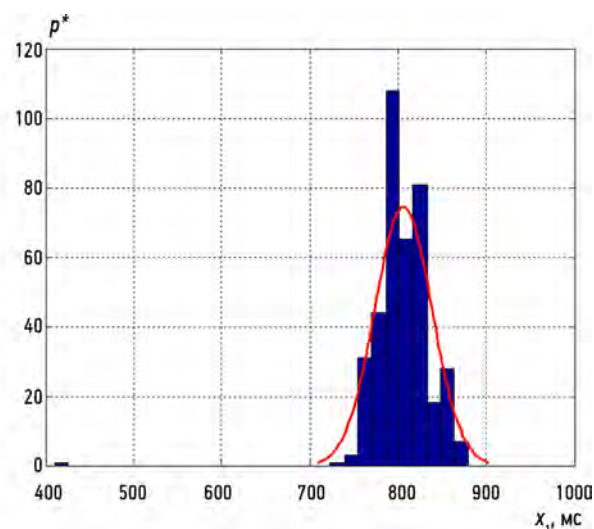
Таблица 4

## Средние показатели состояния сердечно-сосудистой системы испытуемых 3-й возрастной группы по результатам пульсоинтервалографии

Испытуемая	NN	SpO <sub>2</sub>	СИМ	ПАР	SDNN	HRV	ИБ
R1	839	95	19	0	14	3,7	240
So	806	97	11	4	21	4,8	150



I



II

Рис. 4. Значения кардиоинтервалов при расчете энтропии Шеннона для двух испытуемых 3-й группы: I — испытуемая R1, возраст на момент обследования — 102 года; II — испытуемая So, возраст на момент обследования — 56 лет;  $p^*$  — число кардиоинтервалов, попадающих в диапазон разбиения

жительство по количественной оценке изменения размеров квазиаттракторов кардиоинтервалов. Во-первых, возникает возможность определения биологического потенциала долгожительства; во-вторых — выявления отличительных особенностей параметров ССС у коренных жителей и пришлого населения (у последних резкое уменьшение объема  $V_G$  не наблюдается); в-третьих — выявления механизмов регуляции функциональных систем организма человека в неблагоприятных климатических условиях, особенно в свете повышения уровня климатической нестабильности [3, 4].

В результате проведенных исследований показано, что испытуемые в возрасте до 55 лет обладают достаточно высоким уровнем вариальности

сердечного ритма, который характерен для любого человека, находящегося в нормогенезе, что характеризуется большим объемом квазиаттрактора. У всех испытуемых до 55 лет выявлено доминирование ПАР. После 55 лет картина резко меняется, уровень вариальности на основе оценки методами ТХС сокращается на порядок (в 10 раз и более). Кроме того, показано, что в старшей возрастной группе по параметрам ССС доминирует СИМ и высокие значения ИБ. Необходимо отметить, что дополнительные аппаратные исследования испытуемых 3-й группы (при условии отсутствия выраженных патологий) демонстрировали показатели, соответствующие здоровым молодым людям. Исследования параметров квазиаттракторов ССС

количественно характеризуют состояние здоровья испытуемых 3-й группы и являются эффективными в прогнозе долгожительства. Если в молодом возрасте увеличенные значения объемов квазиаттракторов — норма, то в старшем — это весьма тревожный диагностический признак.

### Литература

1. Гавриленко Т.В., Балтикова А.А., Дегтярев Д.А. и др. Хаотическая динамика произвольных движений конечности человека в 4-мерном фазовом пространстве // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2012. № 1. С. 86–94.
2. Еськов В.М. Третья парадигма. Самара: Офорт, 2011.
3. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики

микрохаотического поведения биосистем // Вестн. новых мед. технологий. 2012. Т. 19. № 1. С. 15–18.

4. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В. и др. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестн. новых мед. технологий. 2012. Т. 19. № 1. С. 38–41.

5. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. Vol. 53. № 12. P. 1404–1410.

6. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. Vol. 55. № 9. P. 1096–1100.

7. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatov M.A. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science // J. Biomedical Science and Engineering. 2012. № 5. P. 602–607.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 30–36

*T.V. Gavrilenko, V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, O.I. Khimikova, A.A. Sokolova*

#### THE NEW METHODS IN GERONTOLOGY FOR LIFE EXPECTANCY PREDICTION OF THE INDIGENOUS POPULATION OF YUGRA

Surgut State University of Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra, 1 ul. Lenina, Surgut 628400;  
e-mail: taras.gavrilenko@gmail.com

The behavior of the state vector of human cardio-vascular system in different age groups according to methods of theory of chaos–self-organization and methods of classical statistics was investigated. Observations were made on the indigenous people of North of the Russian Federation. Using methods of the theory of chaos–self-organization the differences in the parameters of quasi-attractors of the human state vector of cardio-vascular system of the people of Russian Federation North were shown. Comparison with the results obtained by classical statistics was made.

**Key words:** *quasiattractor, heart rate variability, system state vector*

*А. А. Викторов<sup>1</sup>, В. Д. Гладких<sup>2</sup>, А. И. Ксенофонов<sup>3</sup>, Е. Е. Морозова<sup>4</sup>*

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ

<sup>1</sup> Научно-практический центр «Медико-экологическая безопасность», 125493 Москва, ул. Смольная, 21, корп.1, кв. 143; e-mail: a-victorov@mail.ru; <sup>2</sup> Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, 141402 Москва, Химки, Московская обл., Вашутинское шоссе, 11; e-mail: Gladkich2007@rambler.ru; <sup>3</sup> Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Москва, Каширское шоссе, 31; e-mail: axenofontov@gmail.com;

<sup>4</sup> Центральная детская клиническая больница ФМБА России, 115309 Москва, ул. Москворечье, 20; e-mail: ev.e.morozova@mail.ru

Разработан метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики. Проиллюстрированы его возможности для описания функций риска смертности и продолжительности жизни для человека и животных в зависимости от факторов окружающей среды. Сформулирована концепция прогнозирования экологических рисков — рисков здоровью населения от экологических факторов влияния.

**Ключевые слова:** старение, математическая модель, экологический риск здоровью, итерационная конгруэнтность

Трудно избежать двух вещей — тупоумия, если замкнуться в своей специальности, и неосновательности, если выйти из нее.

*И. Гёте*

Одной из актуальных научно-практических проблем является развитие количественного методического подхода к прогнозированию рисков здоровью населения в зависимости от влияния негативных факторов окружающей среды (ОС) [6, 10].

По мнению профессора Б. А. Курляндского [6], на развитие отечественной профилактической токсикологии существенное «влияние оказала государственная идеология, отрицающая необходимость оценки риска и прогнозы неизбежных потерь. В СССР, а затем и в России многие десятилетия приоритетным направлением в области опасности химических веществ было и остается гигиеническое нормирование, к которому теперь добавили и экологические нормы. Гигиеническое нормирование химических веществ, безусловно, сыграло огромную роль в химической безопасности нашей страны, но, как любая гипертрофированная

тенденция, привела к однобокости, а в ряде случаев — к отрицательным последствиям».

В России с 1994 г. начались и продолжаются апробация и внедрение международной методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии химических веществ [9]. В то же время, как утверждают авторы этой работы, «их (риски) не следует рассматривать как реалистическое предсказание заболеваемости или смертности в конкретной экспонируемой популяции. С учётом этого обстоятельства в большинстве случаев прогнозируемые значения риска следует применять как инструмент сравнения возможного ущерба здоровью при различных условиях экспозиции вредных факторов окружающей среды» [9]. Не обсуждая детально причины практической непригодности этой методологии для количественного прогноза реально наблюдаемых рисков здоровью населения, отметим лишь три её главных недостатка: принятая модель биологической системы (БС) «доза—ответ» является моделью «чёрного ящика» — какие-либо процессы внутри «ящика», обеспечивающие жизнедеятельность БС, не рассматриваются; необходимость получения и последующего переноса на человека токсикологической информации «доза—ответ», полученной на лабораторных животных для моделирования биологического отклика на внешние воздействия; и, что самое главное, — «отсутствие необходимых токсикологических данных для подавляющего числа веществ, присутствующих в ОС» [9]. Всё вышеперечисленное не позволяет рассматривать и использовать эту методологию как модель количественной оценки риска здоровью населения, оставляя её на уровне оценки «факторов риска».

Вместе с тем, в геронтологии, демографии, социологии [1, 5, 7, 8, 15, 16] с начала XIX в. стали использоваться и продолжают развиваться методы статистического анализа, теории вероятностей, математического моделирования показателей риска здоровью населения, смерти и патологий, исследования биофизических процессов в БС, определяющих их старение. Эти данные, в отличие от результатов токсикологических исследований [9], являются результатами прямых наблюдений за динамикой старения, патологий и смерти когорт и популяций населения, проживающего в конкретных местностях и социальных условиях, отражающих реальные факторы влияния ОС на биологический отклик организма в реальное время его жизни.

### Метод исследования

В работах [2, 3] предложена кинетическая теория старения живых систем, основанная на двух физических принципах — адаптации БС к ОС от рождения до ее гибели и структуризации — деструктуризации БС как способа её динамического существования. Процессы структуризации — деструктуризации БС, определяющие «брутто-кинетику» старения БС, предложено описывать кинетикой аутокаталитических химических реакций [17], скорость которых зависит как от биологических параметров системы, так и от параметров ОС (физических, химических, биологических, социальных), в общем случае изменяющихся во времени.

Основными факторами, определяющими старение БС, являются генетический фактор, фактор влияния ОС и фактор рекомбинации разрушенных связей БС. Воздействие ОС на БС учитывается параметром  $\mu$  влияния ОС в кинетике деструкции БС с момента её рождения:

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

где  $D$  — степень повреждения БС (риск),  $(0 \leq D \leq 1)$ ;  $\kappa = \frac{K_r}{K_d} = \frac{K_{0r}}{K_{0d}}$  — отношение констант скоростей реакций рекомбинации разрушенных связей и их деструкции;  $\mu$  — безразмерный параметр воздействия ОС;  $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$ ;  $t$  и  $\tau = \left(\frac{K_d}{n_0}\right) \cdot t$  — астрономическое и биологическое (безразмерное) времена,  $n_0$  — начальная концентрация функциональных связей БС — начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС,

$E_g = \frac{E_a}{kT}$  — энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости,  $E_a$  — энергия активации связи,  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура БС;  $m_{d,r} > 0$  — порядки реакций деструкции и рекомбинации связей;  $m_{em} > 0$  — показатель степени члена, учитывающего истощение адаптационных резервов БС с увеличением степени старения  $D$ . Без умаления общности дальнейшего будем считать  $\tau_r = \infty$ , так как здесь рассмотрим только случаи, когда  $\mu > \mu_{cr}$ .

Общепринятым обобщённым показателем здоровья человека является продолжительность его жизни, которую фактически можно установить только после смерти. Однако, зная параметры кинетики (1), можно прогнозировать продолжительность жизни БС  $\tau_{mb}$ , решая уравнение:

$$\int_0^{\tau_{mb}} \left(\frac{dD}{d\tau}\right) d\tau = 1, \quad (2)$$

откуда отыскивается «астрономическая» продолжительность жизни  $t_{mb} = \frac{\tau_{mb}}{n_0} \cdot \frac{K_d}{K_r}$ . Величину комплекса, стоящего в знаменателе последнего выражения, можно отыскать как константу для рассматриваемой популяции по известным значениям для популяции средней продолжительности жизни, найденных в астрономическом и биологическом (безразмерном) временах.

Кинетическое уравнение (1) позволяет получить принятые в геронтологии [1, 5] функции риска:  $D(\tau) = \int_0^{\tau} \left(\frac{dD}{d\tau}\right) d\tau$  — риск смертности (или кумулятивная функция распределения смертности);  $S(\tau) = (1-D(\tau))$  — вероятность прожить время  $\tau$  (или кумулятивная функция дожития);  $\frac{dD}{d\tau}$  — плотность вероятности риска смертности;  $\frac{d\tau}{1-D(\tau)} \cdot \frac{dD}{d\tau}$  — функция интенсивности смертности (или функция риска). Для расчёта этих функций необходимы исходные экспериментальные статистические данные в наибольшем диапазоне времён наблюдения хотя бы для одной из перечисленных функций.

Для поиска параметров кинетической модели (1) —  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\vartheta$ ,  $m_d$ ,  $m_r$ ,  $m_{em}$  требуется использовать численные методы решения, так как аналитические решения в общем случае невозможны. Учитывая ограниченность исходных экспериментальных данных, поиск параметров модели неоднозначен. Для выбора их наиболее вероятных значений был разработан метод итерационной конгруэнтности. Он состоит из трёх этапов. Первый этап — предвари-

тельная оценка параметров модели, исходя из известных экспериментальных данных и вида кинетических уравнений. Экспериментальные данные чаще всего представляются в виде статистических распределений функций интенсивности смертности, риска смертности или функции дожития. Из анализа уравнения (1), записанного для интенсивности смертности в принятых безразмерных координатах, можно записать:

$$\mu = \ln I_0 \text{ при } \tau = 0; \quad (3)$$

$$\vartheta = \left(1 - \frac{\mu}{\ln I_m}\right) \text{ при } \tau = \tau_{mb}, m_d = 1, m_{em} > 0; \quad (4)$$

$$\kappa = \frac{[(1-D)^{m_d-1} \exp\left(\frac{\mu}{1-\vartheta D}\right) - I_\tau]}{D^{m_d} (1-D)^{m_{em}-1}}, \quad (5)$$

где  $I_0, I_\tau, I_m$  — начальное ( $\tau=0$ ), текущее ( $\tau$ ) и максимальное ( $\tau=\tau_{mb}$ ) значения интенсивности смертности. Порядки биохимических реакций —  $m_d, m_r, m_{em}$  выбираем в пределах наиболее вероятного их изменения от 0 до 3 [17]. Значения параметров, рассчитанных по формулам (3), (4), (5), исходя из экспериментальных данных, являются их первым приближением.

Вторым этапом поиска параметров является построение номограмм кинетических функций при вариации параметров модели в области их наиболее вероятных значений (рис. 1) по специально созданной программе.

Третьим этапом окончательного выбора параметров является идентификация экспериментальных кинетических кривых методом итерационной конгруэнтности, то есть наилучшего совпадения экспериментальных и расчетных функций при их наложении, и выбор параметров таких расчетных вариантов в качестве окончательного приближения.

При выбранных параметрах модели критические значения  $\mu_{cr}, D_{cr}$  отыскиваются по методу Н. Н. Семёнова [14] из условий:

$$\frac{dD}{d\tau} = 0; \quad (6)$$

$$\frac{d\left(\frac{dD}{d\tau}\right)}{dD} = 0. \quad (7)$$

Рассматривая чаще всего встречающийся случай, когда  $m_d=1, m_{em} \geq 1$ , из условий (6) и (7) получим аналитические выражения, позволяющие отыскать критическое значение параметров  $\mu_{cr}$  и  $D_{cr}$ :

$$\mu_{cr} = (1 - \vartheta D_{cr}) \ln((D_{cr} (1 - D_{cr})^{m_{em}-1}); \quad (8)$$

$$\left[ \frac{\vartheta(1 - D_{cr}) \ln(D_{cr}^m (1 - D_{cr})^{m_{em}-1})}{1 - \vartheta D_{cr}} - m_r \frac{1 - D_{cr}}{D_{cr}} + m_{em} \right] = 1. \quad (9)$$

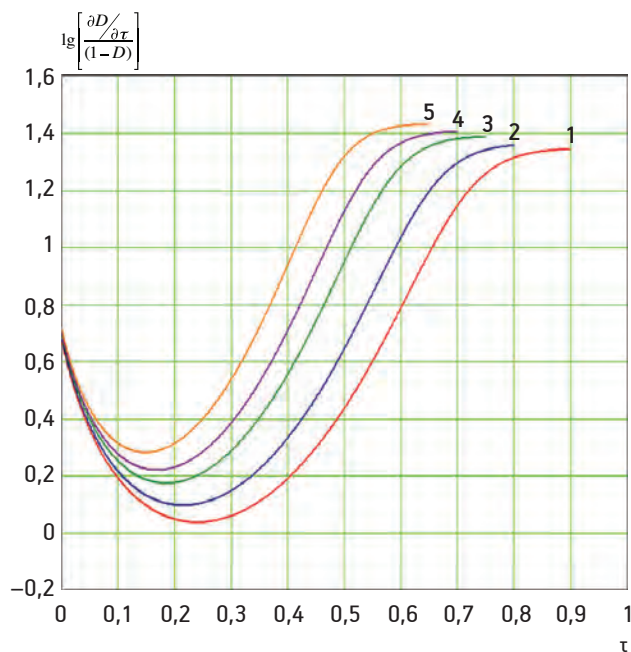


Рис. 1. Номограммы интенсивности смертности  $\frac{dD}{d\tau}$  для разных значений параметра  $\mu$  в кинетическом уравнении старения (по ординате отложен десятичный логарифм интенсивности смертности)

$$\left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right)_i = (1-D) \exp\left(\frac{\mu_i}{1-0,5D}\right) - 24 \cdot D \cdot (1-D)^2.$$

Изменение параметра  $\mu$ : 1-я кривая —  $\mu_1=1,55$ ; 2-я —  $\mu_2=1,57$ ; 3-я —  $\mu_3=1,60$ ; 4-я —  $\mu_4=1,62$ ; 5-я —  $\mu_5=1,65$

### Результаты и обсуждение

На рис. 2–4 представлены для иллюстрации некоторые данные сравнения результатов расчётов и экспериментов. Анализ показывает, что развитый метод итерационной конгруэнтности позволяет отыскивать параметры кинетической математической модели старения для животных и человека и прогнозировать риски смертности и продолжительности жизни в зависимости от факторов влияния ОС.

Наибольшую чувствительность функции риска имеют к изменению параметра  $\mu$  (см. рис. 1, 3). Параметр  $\mu(\tau) = \sum \mu_i(\tau)$ , где  $\mu_i(\tau)$ , в общем случае, отражает влияние  $i$ -ых факторов воздействия разной природы, интенсивности, длительности в зависимости от времени  $\tau$ , к каждому из которых БС может обладать разной чувствительностью [2]. Так, например, зависимость параметра  $\mu$  кинетики риска смертности мышей при хроническом радиационном облучении (см. рис. 3) от интенсивности облучения линейна в интервале мощностей доз облучения  $P 12-56 \text{ сГр/сут}$  ( $\mu=5+8,210^{-3} P$ ) с точностью не ниже  $\pm 0,8 \%$ , при этом  $\mu$  не зависит от

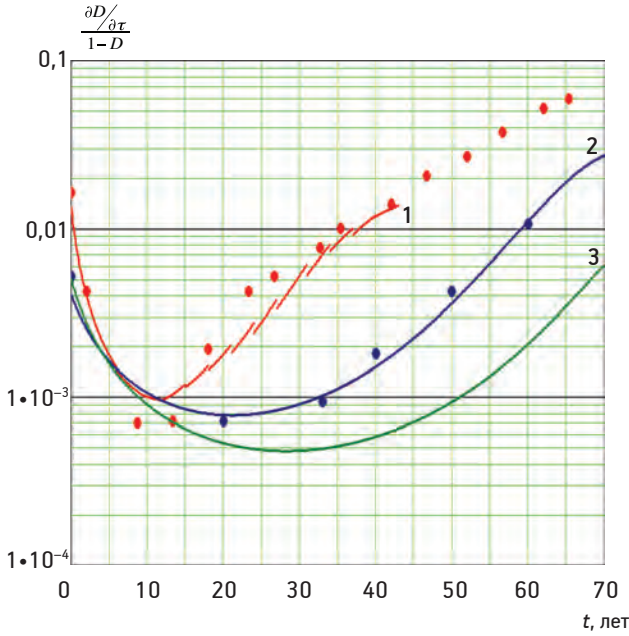


Рис. 2. Сравнение результатов расчётов интенсивности смертности по кинетической теории с экспериментальными данными смертности мужского населения России, Японии и Швеции, приведёнными в работе [15].

Точками обозначены экспериментальные значения интенсивности смертности для России и Японии. Кривая 1 является аппроксимацией статистических данных интенсивности смертности для мужского населения России (данные 1994 г.) кусочно-гладкой функцией, кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{2,6}{1-\vartheta D}\right) - \kappa \cdot D \cdot (1-D)^3,$$

значения параметров  $\kappa$  и  $\vartheta$  изменяли во времени в следующих пределах:  $90,9 \leq \kappa \leq 121,4$ ;  $0,06 \leq \vartheta \leq 0,4$ .

Кривая 2 соответствует изменению интенсивности смертности мужского населения Японии в 1991 г., кинетическое уравнение старения имеет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{1,4}{1-0,6D}\right) - 31,4 \cdot D \cdot (1-D)^3.$$

Кривая 3 является кривой интенсивности смертности, рассчитанной по методу конгруэнтности на основании статистических медицинских данных смертности мужского населения Швеции в 1900 г., кинетическое уравнение старения имеет вид:

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

Значения интенсивности смертности по ординате уменьшены в  $10^3$  раз

возраста, а после острого облучения (см. рис. 4) параметр изменяется в течение всего последующего времени жизни, — после снятия «нагрузки» организм восстанавливается; кинетические параметры модели старения населения различны для разных областей проживания населения (см. рис. 2). Это предполагает, а медицинская статистика подтверждает, что каждое место нахождения БС, характер

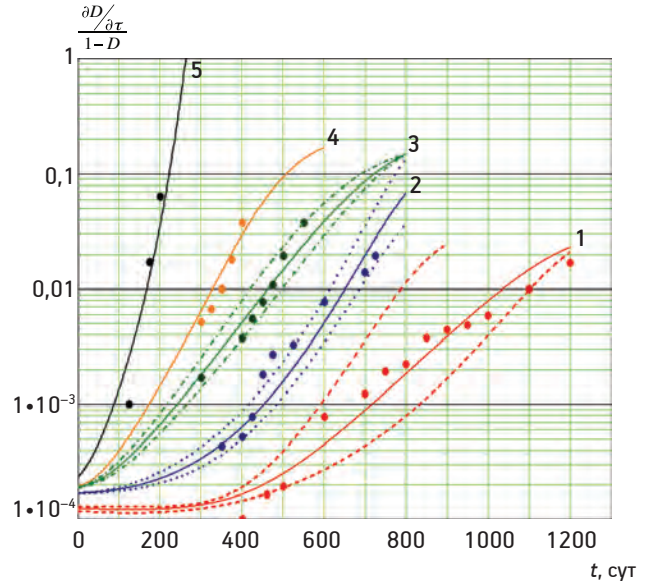


Рис. 3. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени при хроническом радиационном облучении.

Подобранные методом итерационной конгруэнтности параметры при хроническом радиационном облучении мышей

№ кривой	Мощность дозы, сГр/сут	$\mu$	$\vartheta$	$\kappa$	$t_{mb}$ , сут	$\tau_{mb}$
1	0,03	4,82	0,52	420	1200	$6 \cdot 10^{-3}$
2	12	5,12	0,54	420	800	$4 \cdot 10^{-3}$
3	24	5,24	0,56	420	800	$4 \cdot 10^{-3}$
4	32	5,26	0,57	420	600	$3 \cdot 10^{-3}$
5	56	5,45	0,8	420	400	$2 \cdot 10^{-3}$

Для мощностей доз  $P=0,03; 12; 24$  сГр/сут пунктиром, точками и штрихпунктиром показана чувствительность модели к изменению параметров  $\mu$ ,  $\vartheta$  и  $\kappa$ , соответственно.

Кинетическое уравнение имеет вид

$$dD/d\tau = (1-D) \exp(\mu/(1-\vartheta D)) - \kappa D(1-D)^2.$$

Значения интенсивности смертности по ординате уменьшены в  $10^6$  раз

Изменение параметров  $\mu$ ,  $\vartheta$  и  $\kappa$

№ кривой	Мощность дозы, сГр/сут	Изменение параметра
1	0,03	$\delta\mu=1\%$ , $\Delta\mu=\pm 0,051$
2	12	$\delta\vartheta=5\%$ , $\Delta\vartheta=\pm 0,028$
3	24	$\delta\kappa=10\%$ , $\Delta\kappa=\pm 42$

воздействия ОС создают характерные для данной БС биологические отклики, и именно идентификация факторов влияния может представлять основную задачу поиска «факторов риска».

Кинетическая теория старения живых систем вводит количественную функциональную связь между факторами влияния ОС и показателями здоровья населения в виде кинетического уравнения «брутто-кинетики» процесса старения.

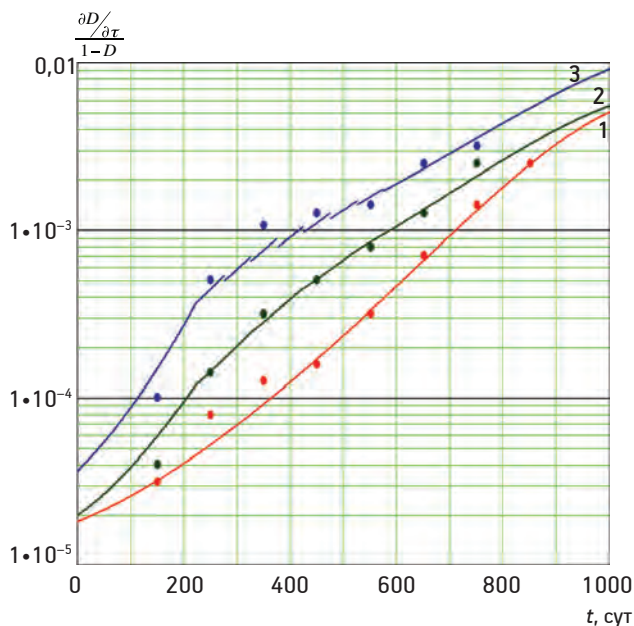


Рис. 4. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени после острого радиационного облучения.

Для контрольной группы мышей (кривая 1) кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид:

$$\left(\frac{\partial D}{\partial t}\right) = (1-D)\exp\left(\frac{5,2}{1-0,52D}\right) - 100 \cdot D \cdot (1-D)^2.$$

Для случаев острого облучения проводили аппроксимацию  $\mu$  кусочно-гладкой функцией; для дозы 3 Гр (кривая 2) снижение параметра внешнего воздействия  $\mu$  от 5,285 до 5,276 проводили каждые 100 сут, для дозы 5 Гр (кривая 3) с 5,90 до 5,57 — каждые 50 сут. Значения интенсивности смертности по ординате уменьшены в  $10^7$  раз

Параметры модели для случая острого облучения мышей

№ кривой	Доза, Гр	$\mu$	$\theta$	$\kappa$
1	0	5,2	0,52	100
2	3	5,285 → 5,276	0,52	100
3	5	5,90 → 5,57	0,52	100

Зависимость функций риска БС от параметра  $\mu$  позволяет установить уровень экологического воздействия  $\mu_s$ , соблюдение которого обеспечит приемлемый экологический риск здоровью населения. Значение уровня экологического воздействия целесообразно задавать по отношению к значению  $\mu_{cr}$  коэффициентом критичности  $\kappa_s = \mu_s / \mu_{cr}$ : при  $\kappa_s = 1$  риск экологического воздействия будет минимальным, с увеличением коэффициента критичности риски здоровью возрастают. Значения риска здоровью при постоянной интенсивности негативного воздействия ОС в течение жизни БС не постоянны, — риск возрастает с увеличением возраста БС.

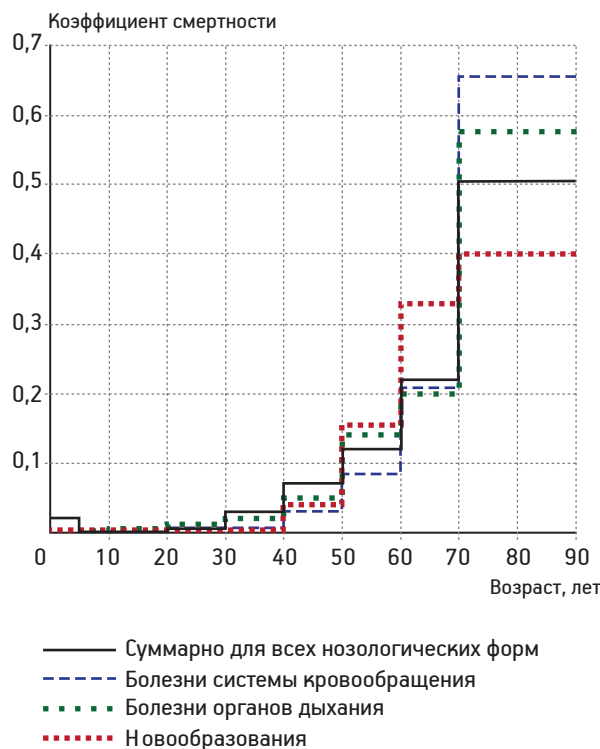


Рис. 5. Смертность мужского населения Тулы (КС) в 1996 г. для разных нозологических форм протекания болезни, нормированная на суммарную смертность для каждой из нозологических форм, в зависимости от возраста. Статистические данные коэффициентов смертности приведены в работе [7]

Возможность численной оценки единым комплексным параметром  $\mu_s$  экологического риска здоровью населения, живущего на определённой территории, подверженному комплексному влиянию факторов ОС разной природы, основана на том, что факторы влияния вызывают, по-видимому, однотипные биохимические реакции в БС и её системах (рис. 5) и, как следствие, однотипную интегральную «брутто-кинетику» старения. Этим, в частности, можно объяснить тот факт, что разные виды химических веществ и их многообразие вызывают при длительном воздействии, как правило, однотипные, неспецифические, гораздо более ограниченные по числу (на много порядков) симптомы и синдромы заболеваний [9]. Поэтому, по-видимому, при расчёте комплексного  $\mu_s$  его составляющие разной природы  $\mu_i$  необходимо учитывать с весовыми коэффициентами  $g_i$ , отражающими разную биологическую эффективность таких факторов влияния, подобно расчётам суммарного биологического эффекта от радиационного излучения разной природы и энергии [4]:  $\mu_s = \sum g_i \mu_i$ . Однако это предположение требует дальнейшего тщательного исследования и надёжного подтверждения.

Составляющие обобщённого параметра экологического воздействия  $\mu_i$  можно в первом приближении условно разделить на компоненты, соответствующие природе факторов влияния — параметры физического, химического, биологического и социального происхождения. Интенсивность внешнего воздействия, определяющая первые три фактора, может быть физически измерена, то есть выражена в количественном виде. Каждый из них отражает биологический отклик БС при её адаптации к ОС, обладающей перечисленными выше характеристиками влияния. В отличие от первых трёх факторов влияния ОС, четвёртый фактор социального происхождения наиболее сложен для количественного описания, в то время как последствия его влияния могут оказаться для здоровья человека и населения в целом определяющими.

Следуя терминологии работ [11–13, 15], параметр биологического отклика БС на социальное состояние назовём параметром психоэмоциональной напряжённости. Изучение психоэмоционального состояния человека относится к области социальной психологии. Психоэмоциональная напряжённость, как степень глубины такого состояния, имеет глубокие социальные корни и не менее глубокие последствия влияния на здоровье человека и риск смертности. Особенно наглядно это иллюстрируется на примере резкого ухудшения демографической ситуации в России, повышения риска смертности населения и сокращения продолжительности жизни после развала СССР [15]. Тогда в 90-е гг. в нашем обществе начались процессы, связанные с несправедливой, во многом криминальной приватизацией национальных богатств страны, неслыханной по масштабам дифференциацией общества по доходам, обнищанием подавляющей части населения, неравенством фактического правового положения разных социальных групп общества, культурным, промышленным, национальным, политическим кризисом. Это привело к высокой психоэмоциональной напряжённости подавляющего большинства обнищавшего населения, выражающегося в чувстве постоянной тревоги, абсолютной неуверенности в завтрашнем дне, ощущении бессмысленности прожитой жизни, глубокому разочарованию, апатии и депрессии, вызывающих у людей стресс и агрессию [11–13, 15].

Именно этот фактор привёл к начавшемуся тогда демографическому кризису, резкому уменьшению продолжительности жизни, так как иные факторы влияния, по меньшей мере, не усилились ввиду промышленного кризиса. Такое демографическое состояние населения России определяется,

прежде всего, его доходами, то есть обнищанием большей части населения. По этому поводу писал ещё Карл Маркс: «Последней причиной всех действительных кризисов остаётся всегда бедность и ограниченность потребления масс».

Количественная оценка параметра психоэмоциональной напряжённости и области возможного изменения его численных значений является будущей задачей, решать которую можно лишь с привлечением результатов психологических исследований.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 58–65.
3. Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 52–57.
4. Кимель Л.Р., Машкович В.П. Защита от ионизирующих излучений: Справ. М.: Атомиздат, 1966.
5. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии / Под ред. В.Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002.
6. Курляндский Б.А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2004. Т. XLVIII. № 2. С. 8–15.
7. Машинцов Е.А., Кузнецов А.А., Лебедев А.Н., Новосельцев В.Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 2010.
8. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтол. 2012. Т. 2. № 3. С. 187–195.
9. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002.
10. Основы государственной политики в области экологического развития Российской Федерации на период до 2030 года: Пресс-служба Минприроды России. 02.05.2012.
11. Римашевская Н.М. Две России — социальная поляризация постсоветского общества // В сб.: Справедливые и несправедливые неравенства в современной России. М., 2003. С. 43–55.
12. Римашевская Н.М. Богатые и «социальное дно» // В сб.: Справедливые и несправедливые неравенства в современной России. М., 2003. С. 129–144.
13. Римашевская Н.М. Социально-экономические и демографические проблемы современной России // Вести РАН. 2004. Т. 74. № 3. С. 209–218.
14. Семенов Н.Н. Развитие теории цепных реакций и теплового воспламенения // В кн.: Пробл. хим. кинетики. М., 1969.
15. Шафиркин А.В., Штемберг А.С., Есауленко И.Э. и др. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Науч. кн., 2009.
16. Экологическая педиатрия / Под ред. А.Д. Царегородцева и др. М.: Триада-Х, 2011.
17. Эмануэль Н.М. Химическая и биологическая кинетика (в 2-х т.). М.: Наука, 2005. Т. 1.

*A.A. Viktorov<sup>1</sup>, V.D. Gladkikh<sup>2</sup>, A.I. Ksenofontov<sup>3</sup>, E.E. Morozova<sup>4</sup>*

**FORECASTING OF ENVIRONMENTAL HEALTH RISK ON THE BASIS  
OF THE KINETIC THEORY OF AGING OF LIVING SYSTEMS**

<sup>1</sup>The Scientific-Practical Centre «Medico-Ecological Safety», 21 bid., 1, f. 143, ul. Smolnaya, Moscow 125493; e-mail: a-victorov@mail.ru; <sup>2</sup>Federal State Unitary Enterprise «Pharmprotection» FMBA of Russia, 11, Vaschutinskoe shosse, Khimki, Moscow region 141402; e-mail: Gladkikh2007@rambler.ru; <sup>3</sup>National Investigation Nuclear University «MEPHI», 31 Kachirskoe shosse, Moscow 115409; e-mail: axenofontov@gmail.com; <sup>4</sup>Central Children's Clinical Hospital of FMBA of Russia, 20 ul. Moskvorechye, Moscow 115309; e-mail: ev.e.morozova@mai.ru

The method of iterative congruence of search of parameters of kinetic mathematical model of aging of living systems according to medical statistics is developed. Its opportunities for the description of risk functions of mortality and life expectancy for the person and animals depending on environment factors are illustrated. The concept of forecasting of environmental risks — risks to population health from ecological factors of influence — is formulated.

**Key words:** *aging, mathematical model, environmental health risk, iteration congruence*

*В. И. Гудошников*

## РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СТРЕССА ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СНА И БИОРИТМОВ ПРИ СТАРЕНИИ

Совет Международного общества DOHaD, 97050-500, Rua Matoso Camara, 73, город Санта-Мария, штат Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия; e-mail: victorig40@hotmail.com

В представленной работе проведен библиографический анализ онтогенетических изменений гормональной регуляции сна и циркадианных биоритмов. Предполагается, что двухэтапная возрастная динамика таких изменений может быть связана с обнаруженным нами ранее расхождением пиков заболеваемости и смертности, вызванных рядом расстройств в среднем возрасте и старческом периоде. Предложено сконцентрировать будущие усилия на разработке математических моделей онтогенетической регуляции на базе системной биомедицины.

**Ключевые слова:** сон, биоритмы, стресс, гормональная регуляция, старение

Ранее нами были рассмотрены вопросы, связанные с изменениями биоритмов при старении [1]. В настоящей работе эта тема получила продолжение путем включения аспектов гормональной регуляции сна и стресса. В чем состоит актуальность такой постановки задачи? Дело в том, что многие службы в современном обществе все чаще работают по принципу 24/7, то есть 24 ч в сутки, все 7 дней в течение каждой недели [22]. Следовательно, значительной части служащих (до 20% от общего их числа [28]) приходится работать в ночную смену, в том числе и в выходные. В здравоохранении это особенно характерно для служб скорой помощи и реанимации [16]. Каким образом человек пытается подстраиваться под такой режим (shift work) и как такая адаптация изменяется при старении? Для того, чтобы понять это получше, начнем с эволюционных и регуляторных принципов организации биоритмов и сна.

### Эволюция сна и биоритмов и невропсихическая организация их взаимодействия

Видимо, способность к циркадианным биоритмам присуща большинству живых существ, населяющих нашу планету, начиная с некоторых

одноклеточных [13]. Действительно, без подстройки к смене дня и ночи чрезвычайно трудно, а то и невозможно организовать жизнедеятельность, необходимую для выживания.

С другой стороны, циклы сна и бодрствования характерны практически для всех многоклеточных, имеющих ЦНС [29]. Возникает вопрос: а как происходит взаимодействие регуляторной системы, связанной с адаптацией к смене дня и ночи, с организацией циклов сна и бодрствования? Скорее всего, для обеспечения гибкости такого взаимодействия, например у животных с преимущественно дневным или ночным образом жизни, циркадианные ритмы и циклы сна и бодрствования регулируются посредством двух разных структурных образований гипоталамуса, в которых главную роль играют, соответственно, супрахиазмное ядро и вентролатеральная преоптическая область [30]. Почему так важно заострить внимание на этой детали? Оказывается, что именно такое взаимодействие находится в самом центре обсуждения вопросов, связанных с онтогенезом и старением, из-за имеющейся тенденции к десинхронизации между этими двумя системами регуляции.

### Изменения циклов сна и бодрствования в позднем развитии и при старении

Большинству людей хорошо знакомы проблемы, связанные со становлением таких циклов в раннем развитии на примере маленьких детей, особенно новорожденных, хотя механизмы такого становления остаются во многом неясными. Однако мало кто задается вопросом относительно изменений, которые происходят в регуляции сна в более позднем онтогенезе, в частности — при половом созревании. Прежде всего, уже в возрасте 12–14 лет доля глубокого, медленноволнового сна снижается почти вдвое. Кроме того, для подростков характерна тенденция к более позднему засыпанию

[24]. Это связано с повышением роли социальной активности молодых людей, в том числе и посредством Интернета, а в некоторых странах — с высокой конкуренцией, например в Южной Корее, и с необходимостью дополнительных занятий с частными преподавателями по вечерам для подготовки к вступительным экзаменам в вузы [40]. К сожалению, из-за жесткого расписания уроков, которые, как правило, начинаются рано утром, подростки и молодые люди хронически недосыпают. Так, в той же Южной Корее продолжительность сна у подростков в конце обучения в средних школах снижается до 5–6 ч в день и, несмотря на это, девизом служит следующая фраза: «Чтобы поступить в вуз, следует спать еще меньше» (то есть, выходит, не 5–6, а 4 ч в день)...

В дальнейшем, с началом экономически активной жизни, у молодых людей может сложиться зачастую весьма пренебрежительное отношение к необходимости поддержания здорового режима сна и бодрствования, чему во многом способствует современная, чрезвычайно занятая и перегруженная делами цивилизация, особенно в крупных городах с их перенаселенностью, транспортными проблемами и т. д. В результате, уже к так называемым средним годам жизни (middle age) начинают развиваться расстройства сна. Рассмотрим теперь, каковы эти расстройства и в чем состоят изменения гормональной регуляции, лежащие в их основе, имея в виду, что именно эти изменения могут закладывать основы некоторых старческих недугов.

### **Хронопатология сна в онтогенетическом аспекте**

Прежде всего, следует отметить, что современное общество довольно часто рассматривает менее длительную продолжительность сна как нечто безвредное и, напротив, иногда даже способствует социальной активности в ущерб длительности сна, поэтому хронически укороченный сон — это явление весьма обычное, оказывающее влияние на миллионы людей разного возраста в развитых странах [33]. Более того, хроническое недосыпание считается не патологией, а всего лишь добровольным поведенческим актом [36], хотя и ясно, что зачастую такое поведение может быть связано со стрессорным воздействием низкого социально-экономического уровня [5]. Однако именно хронически укороченный сон может быть ответственным за увеличение риска избыточной массы тела и даже ожирения как у детей, так и у взрослых, причем

дети даже более чувствительны к укороченному сну в этом отношении [36]. Кроме того, у молодых людей укороченный сон, видимо, из-за увеличения активности симпатической нервной системы и уровня кортизола в вечернее время может вызвать инсулинрезистентность и даже преддиабет таких пропорций, которые обычно наблюдаются лишь у пожилых. Следовательно, хроническая нехватка сна способна, по крайней мере, усугубить сахарный диабет и, возможно, другие ассоциированные с возрастом заболевания [33].

С другой стороны, начиная обычно со среднего периода жизни (30–50 лет), активно накапливаются патологические проблемы сна: у женщин это чаще всего бессонница, а у мужчин — обструктивное нарушение дыхания, проявляющееся храпением во сне [35]. К сожалению, большинство людей не придают этому особого значения, по крайней мере, в плане визитов к врачам, а зря: ведь хроническая бессонница, как правило, сопровождается значительным увеличением риска невропсихиатрических заболеваний, прежде всего депрессии, а храпение по ночам — это тревожный симптом, который служит предвестником кардиометаболических заболеваний: сахарного диабета, гипертензии и их последствий — инфаркта, инсульта [6, 23]. Важно и то, что при старении в среднем уменьшается продолжительность сна, а также наблюдается более высокая степень его фрагментации [26].

В наших предыдущих исследованиях заболеваемости и смертности в южном регионе Бразилии с населением преимущественно европейского происхождения, мы показали, что так называемые аффективные расстройства, включающие депрессию и биполярный синдром, наиболее характерны для женщин среднего возраста [2, 18]. Более того, потребление психотропных лекарственных средств, прежде всего большинства антидепрессантов и бензодиазепиновых производных с успокоительным и снотворным действием, в северо-западной части штата Риу-Гранди-ду-Сул было вдвое больше у женщин по сравнению с мужчинами [3, 17]. Анализ мировой литературы, представленный в настоящей работе, позволяет предположить, что во многом такая ситуация может быть связана с расстройствами сна.

В частности, на экспериментальных моделях было показано, что хроническая нехватка сна, провоцируя увеличение уровня глюкокортикоидов (ГК), способна вызвать подавление нейрогенеза в гиппокампе у взрослых крыс, то есть той части мозга, которая ответственна за определенные виды

памяти, а также за регуляцию активности оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники (НРА) по механизму отрицательной обратной связи [25]. Более того, пренатальный стресс может вызвать у крыс уже во взрослом состоянии (причем также через посредство увеличения уровня ГК) как значительную фрагментацию сна, так и уменьшение доли более глубокого сна, то есть спровоцировать изменения, сходные с наблюдаемыми у пациентов с депрессией [15]. Кстати, в отношении регуляции сна результаты этой работы являются пока что одними из немногих сведений, которые хорошо согласуются с концепцией DONaD, связывающей воедино развитие и старение.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что речь идет не только о патологических изменениях в старческом периоде, то есть у пожилых людей старше 60—65 лет. И это как раз-таки заставляет нас заострить внимание на необходимости обсуждения так называемого «здорового старения», на чем, собственно, настаивают и многие биогеронтологи. Начиная с недавнего времени, мы стали активно развивать идею об отсутствии сведений в пользу единой, общей схемы старения [18]. На это нас подтолкнули многочисленные данные о возрастной динамике заболеваемости и смертности, полученные в наших предыдущих исследованиях, в совокупности с мнением ряда геронтологов о старении как процессе, приводящем к увеличению заболеваемости и смертности с потерей функций [9]. Действительно, согласно нашим данным, имеются, по крайней мере, сведения о существенных половых различиях заболеваемости и смертности, которые, в том числе, свидетельствуют и об ускоренном старении женщин с наступлением менопаузы [4].

Однако библиографический анализ позволяет нам теперь сформулировать и еще один важный аспект, вносящий, на наш взгляд, значительный вклад в гетерогенность человеческих популяций в плане заболеваемости и смертности и их становления в онтогенезе. Действительно, сравнительно здоровые и экономически активные люди среднего возраста, которым приходится работать по ночам, имеют повышенный риск развития хронических заболеваний в последующем старческом периоде. Это особенно характерно для той доли совокупности таких людей, которой присущ так называемый утренний хронотип. Рассмотрим теперь подробнее классификацию хронотипов и гормональные механизмы, лежащие в их основе.

### Хронотипы и гормоны стресса

В настоящее время уже ясно, что большей части человеческой популяции присущ так называемый средний хронотип в соответствии с типичным нормальным распределением Гаусса. Однако двум небольшим субпопуляциям людей (по краям гауссовой кривой) характерны два крайних варианта — уже упомянутый выше утренний хронотип и так называемый вечерний хронотип. Первому из них присущи раннее засыпание (до 22 ч вечера) и раннее вставание (до 6 ч утра), тогда как для второго хронотипа характерны поздние засыпание и вставание (соответственно, после полуночи и после 8 ч утра), то есть имеется, на первый взгляд, не очень-то большая разница, максимум 2 ч, в режимах сна и бодрствования между этими двумя крайними хронотипами. Промежуточный между ними — средний хронотип — характеризуется засыпанием около 23 ч вечера и вставанием приблизительно в 7 ч утра [7].

Все эти усредненные данные приводятся для взрослых людей в целом. Однако для подростков, как становится ясно из рассмотренного выше, характерна отчетливая тенденция к вечернему хронотипу [24], а при старении явно развивается склонность к утреннему хронотипу [32]. Складывается впечатление, что как молодые люди, которым приходится вставать рано, так и стареющие люди среднего возраста, которые должны работать по ночам, а также люди с крайними хронотипами в неподходящих для них условиях работы и отдыха находятся под значительным давлением стресса [14]. Последний посредством постепенного накопления неблагоприятных изменений в течение достаточно длительного времени, через механизмы так называемой аллостатической нагрузки и перегрузки (allostatic load/overload) может привести к развитию, по крайней мере, предболезней (premorbid condition/predisease) [39].

В чем же состоят гормональные механизмы такой этиопатогенетической последовательности процессов? К счастью, за последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в выяснении этих механизмов. Прежде всего, существуют гормоны, такие как ГК и мелатонин, которые в большей степени связаны с циркадианными ритмами, регулируемые фотопериодом, тогда как другие гормоны, например соматотропный гормон (СТГ) и пролактин, больше ассоциированы со сном. С другой стороны, для нормального течения сна

чрезвычайно важно соотношение соматолиберина (*GHRH*) и кортиколиберина (*CRH*) [34].

Здесь мы сталкиваемся с необходимостью объяснения физиологической значимости циклов сна и бодрствования. Действительно, такие циклы могут служить для переключения энергетических потребностей с анаболизма (во сне ночью) на катаболизм (во время бодрствования днем) [31], и это объясняет преобладание *GHRH* и СТГ во сне и *CRH* с ГК утром и до полудня. То есть становится вполне очевидным, что ГК — это, прежде всего, гормоны, обеспечивающие энергетическую подпитку нормальной физиологической активности и, прежде всего, психомоторной деятельности. Даже самовставание по утрам — это энергоемкий процесс, поэтому подготовка к нему идет уже во второй половине ночи, когда соотношение *GHRH/CRH* сдвигается в сторону последнего [34].

Не случайно так называемый синдром хронической усталости (*chronic fatigue syndrome*) характеризуется пониженным уровнем кортизола, и напротив, фармакотерапия посредством синтетических ГК приводит к ободряющему действию [11]. Становится более понятным также, почему, казалось бы, не очень-то значительное увеличение вечернего уровня кортизола при старении [19] может иметь такие пагубные отдаленные последствия, как увеличение риска сахарного диабета, гипертензии и т. д. [6, 23]. Действительно, уже вполне очевидно, что высокие уровни кортизола по вечерам способствуют инсулинрезистентности и не позволяют АД снизиться при засыпании [12, 29]. Однако, что еще более значимо, именно хроническое недосыпание может спровоцировать повышенный уровень кортизола вечером, тогда как снижение уровня СТГ и тенденция к повышенной активности оси НРА, характерные как для старения, так и для депрессии, способны развиваться также в связи с расстройствами сна [34].

Может сложиться впечатление, что проблему старения можно попытаться отчасти разрешить, если дольше спать. Однако солидные эпидемиологические данные прямо свидетельствуют о том, что как хроническое недосыпание (меньше 7 ч в день), так и избыточный сон (больше 8 ч ежедневно) могут быть предвестниками повышенной заболеваемости и смертности в целом, а также увеличения риска хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертензия и др. [35]. Причем, если продолжительное недосыпание может иметь в своей основе длительный стресс с повышенной секрецией *CRH*, кортикотропина и ГК [38], то с

избыточным сном пока еще достаточно много неясного. Во всяком случае, некоторые авторы полагают, что провоспалительные цитокины, и прежде всего *TNF-α* и *IL-1β*, обладающие снотворным свойством, могут быть ответственны за связь избыточного сна с повышенной заболеваемостью и смертностью, поскольку на стадии предболезни и при избыточной массе тела/ожирении наблюдаются повышенные уровни этих биорегуляторов из-за вялотекущего воспалительного процесса на уровне всего организма [27].

Как же в данном случае ведут себя ГК? Здесь уместно упомянуть, что и в отношении регуляции сна (как и во многих других случаях [20]) ГК выступают в роли «двуликого Януса»: похоже, что в небольших концентрациях, через посредство рецепторов минералокортикоидов, они способствуют сну (возможно, через подавление *CRH*), а в повышенных концентрациях, через посредство рецепторов ГК, они ему препятствуют, способствуя, напротив, состоянию бодрствования [8, 10]. Любопытно, что такая ситуация хорошо соответствует и иммунорегуляторной роли ГК, которые, видимо, способны подавлять секрецию провоспалительных цитокинов именно в повышенных концентрациях.

### Заключение

На наш взгляд, наиболее интересной находкой в сравнительно недавних исследованиях является обнаружение, по крайней мере у мужчин, двухэтапной динамики гормональных изменений в регуляции сна при старении [37]. Скорее всего, в среднем возрасте (30–50 лет) происходит, прежде всего, снижение секреции соматотропного гормона, тогда как увеличение активности оси НРА имеет место в более позднем онтогенезе. Вероятно, эта двухэтапная динамика соответствует обнаруженному нами расхождению в профилях заболеваемости и смертности, вызванных, с одной стороны, некоторыми невропсихиатрическими (депрессия, шизофрения) и желудочно-кишечными (гастродуоденальная язва, холецистит) заболеваниями, более характерными для среднего возраста, и, с другой стороны, кардиометаболическими расстройствами (сахарный диабет, гипертензия) и их последствиями (например, инфаркт миокарда), проявляющимися в более позднем онтогенезе (с максимумами в 60–70 лет) [2, 18]. Однако мы отдаем себе отчет в том, что необходимы еще весьма значительные усилия для упорядочивания сведений литературы и их сопоставления с нашими

собственными данными с тем, чтобы приблизиться к построению математических моделей онтогенетической биорегуляции, основанных на парадигме системной биомедицины.

Кроме того, требуют дальнейшего изучения онтогенетические аспекты гормональной регуляции разных фаз сна, а также связь между циркадианными и ультрадианными биоритмами гормонов в связи со сном [21]. Однако полученные к настоящему времени сведения позволяют с уверенностью утверждать, что здоровому режиму сна и бодрствования следует уделять повышенное внимание уже с малых лет с тем, чтобы, в конечном счете, уменьшить риск возрастной патологии как в среднем возрасте, так и в старости.

### Литература

1. Гудошников В.И. Биоритмы и старение // Докл. МОИП. Секция геронтологии. М. 2011. Т. 48. С. 12–19.
2. Гудошников В.И. Возрастная динамика и половые различия заболеваемости и смертности от невропсихиатрических расстройств в южном регионе Бразилии // В сб.: Международный форум: старшее поколение. СПб., 2013. С. 76–77.
3. Гудошников В.И., Петерсен П. Половые различия и возрастная зависимость потребления некоторых психотропных лекарственных средств // Клини. геронтол. М. 2009. Т. 15. № 8–9. С. 59.
4. Гудошников В.И., Прохоров Л.Ю. Ускоренное старение с наступлением менопаузы: возможная связь с гормональными изменениями и белками стресса // Пробл. старения и долголетия. (Київ). 2012. Т. 21. С. 274–279.
5. Akerstedt T., Knutsson A., Westerholm P. et al. Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study // J. Psychosom. Res. 2002. Vol. 53. P. 741–748.
6. Aza M.G., Gomez-Abellan P., Perez J.A.M. Chronobiology and metabolic syndrome. An interesting relationship // Rev. Esp. Obes. 2009. Vol. 7. P. 73–86.
7. Bailey S.L., Heitkemper M.M. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness — eveningness effects // Chronobiol. Int. 2001. Vol. 18. P. 249–261.
8. Balbo M., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity // Int. J. Endocr. 2010. Article ID 759234.
9. Blagosklonny M.V. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases // Aging (Albany — NY). 2009. Vol. 1. P. 281–288.
10. Buckley T.M., Schatzberg A.F. On the interactions of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. P. 3106–3114.
11. Cleare A.J. Glucocorticoids and glucocorticoid receptors: mediators of fatigue? // Acta Neuropsychiat. 2003. Vol. 15. P. 341–353.
12. Debono M., Ross R.J., Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy // Europ. J. Endocr. 2009. Vol. 160. P. 719–729.
13. Dickmeis T., Foulkes N.S. Glucocorticoids and circadian clock control of cell proliferation: at the interface between three dynamic systems // Molec. cell. Endocr. 2011. Vol. 331. P. 11–22.
14. Dijk D.-J., Lockley S.W. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity // J. appl. Physiol. 2002. Vol. 92. P. 852–862.
15. Dugovic C., Maccari S., Weibel L. et al. High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 8656–8664.
16. Goh L., Cameron P.A., Mark P. Burnout in emergency physicians and trainees in Australia // Emergency Med. 1999. Vol. 11. P. 250–257.
17. Goudochnikov V.I. Gender differences in consumption of benzodiazepines by human population and in their effects on mice and rats // Wild J. Biol. Psychiat. 2007. Vol. 8 (Suppl.). P. 200.
18. Goudochnikov V.I. Comparison of age-related dynamics and gender differences in morbidity and mortality caused by several groups of diseases: no evidence for unique general scheme of aging potentially modifiable by perinatal programming // J. Dev. Origins Health Dis. 2009. Vol. 1 (Suppl. 1). P. S123.
19. Goudochnikov V.I. The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy // Adv. Geront. (St. Petersburg). 2011. Vol. 24. P. 48–53.
20. Goudochnikov V.I. Biphasic effects and hormonal interactions help explain better the role of glucocorticoids in ontogeny // TM's Aging Online Symposium. July 2012. <www.targetmeeting.com>
21. Gronfier C., Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep // Sleep Med. Rev. 1998. Vol. 2. P. 17–29.
22. Howard S.K. Sleep deprivation and physician performance: why should I care? // BUMC Proc. 2005. Vol. 18. P. 108–112.
23. Iyer S.R., Iyer R.R. Sleep and obesity in the causation of metabolic syndrome // Int. J. Diabet. Dev. Countries. 2006. Vol. 26. P. 63–69.
24. Jenni O.G., Carskadon M.A. Sleep behavior and sleep regulation from infancy through adolescence: normative aspects // Sleep Med. Clin. 2007. Vol. 2. P. 321–329.
25. Mirescu C., Peters J.D., Noiman L., Gould E. Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 19170–19175.
26. Monjan A.A. Perspective on sleep and aging // Front. Neurol. 2010. Vol. 1. Article 124.
27. Opp M.R., Toth L.A. Neural-immune interactions in the regulation of sleep // Front. Biosci. 2003. Vol. 8. P. 768–779.
28. Pandi-Perumal S.R., Verster J.C., Kayumov L. et al. Sleep disorders, sleepiness and traffic safety: a public health menace // Braz. J. Med. Biol. Res. 2006. Vol. 39. P. 863–871.
29. Prinz P.N. Age impairments in sleep, metabolic and immune functions // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 1739–1743.
30. Saper C.B., Schammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005. Vol. 437. P. 1257–1263.
31. Scharf M.T., Naidoo N., Zimmerman J.E., Pack A.I. The energy hypothesis of sleep revisited // Prog. Neurobiol. 2008. Vol. 86. P. 264–280.
32. Seo Y.-J., Matsumoto K., Park Y.-M. et al. The relationship between sleep and shift system, age and chronotype in shift workers // Biol. Rhythm Res. 2000. Vol. 31. P. 559–579.
33. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 1435–1439.
34. Steiger A. Sleep and endocrinology // J. Internal Med. 2003. Vol. 254. P. 13–22.
35. Trenell M.I., Marshall N.S., Rogers N.L. Sleep and metabolic control: waking to a problem? // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. P. 1–9.
36. Van Cauter E., Knutson K.L. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults // Europ. J. Endocr. 2008. Vol. 159. P. S59–S66.
37. Van Cauter E., Leproult R., Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men // J. Amer. Med. Ass. 2000. Vol. 284. P. 861–868.

38. Vgontzas A., Bixler E. O., Lin H. M. et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: clinical implications // J. clin. Endocr. Metab. 2001. Vol. 86. P. 3787–3794.

39. Viera A. J. Predisease: when does it make sense? // Epidemiol. Rev. 2011. Vol. 33. P. 122–134.

40. Yang C.-K., Kim J. K., Patel S. R., Lee J.-H. Age-related changes in sleep / wake patterns among Korean teenagers // Pediatrics. 2005. Vol. 115. P. 250–256.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 44–49

*V. I. Goudochnikov*

**ROLE OF HORMONAL REGULATION AND STRESS IN THE INTERACTION  
OF SLEEP AND BIORHYTHMS IN AGING**

Council of International Society for DOHaD, 97050-500, Rua Matoso Camara, 73; Santa Maria–RS, Brazil;  
e-mail: victorig40@hotmail.com

The present work describes bibliographic analysis of ontogenetic changes in hormonal regulation of sleep and circadian biorhythms. It is suggested that two-stage, age-related dynamics of such changes may be related to differential occurrence registered by us earlier, of maxima of morbidity and mortality caused by a number of disorders, in middle-age and in senile period. It is proposed to concentrate future efforts on elaboration of mathematical models of ontogenetic regulation, on the basis of systems biomedicine.

**Key words:** *sleep, biorhythms, stress, hormonal regulation, aging*

О. В. Бойко<sup>1</sup>, А. Х. Ахминеева<sup>1</sup>, Н. И. Гудинская<sup>1</sup>, В. И. Бойко<sup>2</sup>, Д. М. Козак<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННЫХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН\*

<sup>1</sup> Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: obouko08@rambler.ru; <sup>2</sup> Астраханский государственный университет, 414056 Астрахань, ул. Татищева, 20а

В статье проанализирована зависимость бактерицидной активности спермы — фактора естественной резистентности организма, контролирующего выживание бактерий в урогенитальном тракте, — от возраста мужчин. Эти данные сопоставлены с результатами стандартной (по рекомендациям ВОЗ) спермограммы, отражающей репродуктивное здоровье человека. В связи с тем, что одной из основных этиологических групп возбудителей инфекционной патологии мужской репродуктивной системы в зрелом возрасте являются стафилококки, рассмотрен уровень бактерицидной активности спермы при резидентном и транзитном носительстве *S. aureus* и *S. epidermidis*.

**Ключевые слова:** бактерицидная активность спермы, возрастные изменения, репродуктивная система, бактерионосительство

У мужчин в 40–70 лет, как правило, происходят изменения в работе мужских половых желез. Снижается их основная функция по выработке половых гормонов — андрогенов. Важнейший центр регуляции работы мужских половых желез (семенники) теряет свою чувствительность к тестостерону, в яичках происходят дегенеративные изменения. Основной причиной развития климакса является общее старение организма [1]. Однако климакс могут вызывать воспалительные заболевания половых органов, такие как орхит, эпидидимит, орхоэпидидимит, простатит.

Проводимые лабораторные исследования позволяют утверждать, что если в молодом возрасте основной причиной инфекции мужской репродуктивной системы являются микроорганизмы, причисляемые к группе возбудителей так называемых «заболеваний, передающихся половым путем», то в более зрелом возрасте этиологическим фактором считаются условно-патогенные микроорганизмы — стафилококки, энтеробактерии и энтерокок-

ки [5–7]. Примечательно, что анализ современной литературы оставляет впечатление отчужденности проблем персистенции микроорганизмов в репродуктивной сфере мужчин старшего возраста от систематических фундаментальных исследований с применением современных методических подходов.

Целью нашего исследования явилось изучение бактерицидной активности спермы (БАСп) — фактора естественной резистентности организма, контролирующего выживание бактерий в урогенитальном тракте мужчин [3]. Основанием для такого рода работы послужили некоторые теоретические предпосылки.

Во-первых, в настоящее время исследования по определению возрастного аспекта иммунных и биохимических показателей спермы человека носят эпизодический характер или отсутствуют.

Во-вторых, в отличие от сыворотки крови, не имеющей микрофлоры в норме, разные бактерии достаточно часто выделяют из многих биологических жидкостей, в том числе и спермы, но антимикробные свойства этих сред, как правило, не позволяют развиваться восходящей инфекции, что достаточно полно описано в соответствующей литературе [3, 5–7].

В-третьих, до недавнего времени единственным материалом для исследования иммунной системы человека являлась периферическая кровь и сыворотка. Анализ крови позволяет дать интегральную оценку иммунной системы в целом, но не позволяет идентифицировать локализацию патологического процесса.

В то же время, имеются данные литературы о том, что патологический очаг вызывает наибольшие изменения иммунных и биохимических марке-

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках проведения научных исследований по проекту № 13-06-00008 «Повышение качества жизни больных хроническим простатитом: медицинский и социальный аспекты».

ров в месте своей локализации, а также сведения о большей информативности определения отдельных показателей иммунитета в разных биологических жидкостях организма при иммунопатологических состояниях [2, 8, 9]. Это позволяет предположить, что биологические жидкости, являющиеся продуктом жизнедеятельности соответствующих органов, тканей и систем, в наибольшей степени будут отражать именно их состояние, а иммунологический и биохимический анализы этих жидкостей позволят четче выявить патологические нарушения. Это связано с тем, что в очаге воспаления иммунокомпетентные клетки приобретают черты активированных клеток, в которых экспрессируются иные антигены и рецепторы, продуцируют иные цитокины, фракталкины по сравнению с клетками циркулирующей крови. Поэтому определение состояния факторов естественной резистентности непосредственно в сперме дает высокую достоверность исследований, так как на величину этих показателей оказывает меньшее влияние очаг воспаления любой другой локализации [3].

Предлагаемый нами метод послужил основанием для изобретения «Способ определения эффективности проводимой терапии при лечении хронического простатита» (Патент РФ № 2261439). По самому «Способу определения бактерицидной активности спермы» получен Патент РФ № 2229713.

### Материалы и методы

В основу предлагаемого способа было положено снижение роста тест-культуры бактерий под влиянием бактерицидных систем спермы. Метод включает следующие этапы.

1. Подготовка взвеси тест-культуры микроорганизмов в концентрации  $1 \cdot 10^{20}$ .

2. В первую пробирку вносят 0,2 мл спермы и 0,3 мл питательного бульона (контроль № 1).

3. Во вторую пробирку вносят 0,2 мл питательного бульона и 0,3 мл бактериальной взвеси (контроль № 2).

4. В третью пробирку вносят 0,2 мл спермы и 0,3 мл взвеси тест-культуры. Данная пробирка является опытной.

5. Инкубирование пробирок осуществляют в течение 30 мин при  $37^\circ\text{C}$ .

6. Бактерицидную реакцию останавливали разведением по всем пробам 5 мл питательного бульона.

7. Инкубирование пробы останавливали при  $37^\circ\text{C}$  2 ч 20 мин.

8. Для выявления выживших бактерий определяли оптическую плотность на фотоэлектрокалориметре.

9. Обозначение полученного результата: контроль № 1 — (А); контроль № 2 — (В); опыт (С).

10. Бактерицидную активность спермы рассчитывали по формуле:  $\text{БАСп} = (C - (A + B)) \cdot 100\%$ .

### Результаты и обсуждение

В процессе работы было установлено, что сперма обладает бактерицидными свойствами, но не у всех обследованных пациентов. У 50% пациентов сперма достоверно подавляла рост тест-культуры в сравнении с контрольной группой.

Было выявлено, что наибольшей бактерицидной активностью обладает сперма молодых мужчин — среди доноров 32 лет и моложе. В этом случае половина (и более) клеток тест-культуры была инактивирована в 70,1% случаев, в то время как среди доноров старше 32 лет высокая бактерицидная активность спермы установлена только в 35,7% случаев. Однако нельзя утверждать, что с возрастом БАСп исчезает вовсе. Она встречается примерно с равной вероятностью в обеих возрастных группах: у 46,5% доноров 32 лет и моложе и у 56,0% доноров старшего возраста. Таким образом, в старших возрастных группах бактерицидная активность спермы сохраняется, но активность иммунных и биохимических систем, ее обеспечивающих, судя по всему, постепенно снижается.

Пациенты, у которых вязкость спермы превышала отметку 6,5 см, бактерицидными свойствами не обладала. В связи с тем, что вязкость спермы зависит от функционального состояния предстательной железы, можно сделать вывод, что БАСп в определенной мере обеспечивается и веществами, ею продуцируемыми. На наш взгляд, определенную роль в бактерицидную активность вносят такие антибактериальные вещества, как лактоферрин, основным местом синтеза которого в мужской репродуктивной системе служат предстательная железа и семенные пузырьки, а также спермин, вырабатываемый предстательной железой. Полагают, что спермин способствует сохранению рН секрета, обуславливая его антимикробные свойства [4]. Однако в наших опытах у пациентов с высокой вязкостью спермы и отсутствием БАСп, значения рН за пределы нормальных не выходили и составляли 7,4–7,5.

## Уровень БАСп при разных видах бактерионосительства

Вид носительства	Число обследованных лиц, <i>n</i>	БАСп, % выживших клеток ( $M \pm m, \%$ )	% от нормы	Достоверность различий с нормальными показателями
Не носители	60	87,6 $\pm$ 3,1	—	—
<i>S. aureus</i> резидентный	120	29,1 $\pm$ 2,26	32,7	<0,01
<i>S. aureus</i> транзиторный	120	57,9 $\pm$ 2,54	65,5	<0,05
<i>S. epidermidis</i> резидентный	120	14,2 $\pm$ 0,27	15,1	<0,001
<i>S. epidermidis</i> транзиторный	120	38,9,0 $\pm$ 1,5	44,7	<0,01

Наряду с этим, антибактериальную активность предстательной железы объясняют наличием в ней свободного цинка, содержащегося как в ее стро-ме, так и в эпителии. Известно, в секрете предстательной железы содержатся разнообразные ферменты (кислая и щелочная фосфатазы, протеиназы, лактатдегидрогеназа, диаминооксидаза, холинэстераза, каталаза, трансаминаза глутаминовощавелеуксусной кислоты, аконитаза), которые продуцируются непосредственно ее железистым эпителием [3, 6]. В связи с тем, что с возрастом предстательная железа претерпевает существенные изменения, сопровождающиеся изменением ее функциональной активности, выявленные нами изменения в уровне БАСп представляются весьма логичными.

В связи с тем, что одной из основных этиологических групп возбудителей инфекционной патологии мужской репродуктивной системы в зрелом возрасте являются стафилококки, мы предприняли попытку рассмотреть уровень БАСп при разных видах стафилококкового бактерионосительства (таблица). С достоверной разницей было выявлено отличие БАСп бактерионосителей от БАСп здоровых лиц.

Следует заметить, что носительство всех видов стафилококков сопровождалось целым рядом изменений параметров, входящих в стандартную спермограмму (по рекомендации ВОЗ) и отражающих репродуктивное здоровье человека.

Резидентное носительство (*S. aureus*) сопровождалось выраженным лейкоцитозом — 2,125 млн/мл, что достоверно ( $p < 0,001$ ) превышает нормальные показатели, незначительным увеличением патологических форм сперматозоидов (в среднем до 44%), сперматозоидов с цитоплазматической каплей (до 4,5%), появлением агглютинатов (до 2%) и некоторым увеличением времени разжижения эякулята. Транзиторное носительство также характеризовалось выраженным лейкоцитозом 1,920 млн/мл (при  $p < 0,01$ ) по сравнению с нормой и увеличением общего количества

сперматозоидов — в среднем до 111 млн/мл при 40–60 млн/мл у здоровых мужчин ( $p < 0,01$ ).

При резидентном носительстве (*S. epidermidis*) наблюдали уменьшение до нижних границ нормы объема эякулята (в среднем до 2,9 мл) и общего количества сперматозоидов (до 41,7 млн/мл), наличие агглютинатов, агрегатов, а также повышенное по сравнению с нормой количество лейкоцитов — 1,56 млн/мл ( $p < 0,05$ ). Так, при транзиторном носительстве (*S. epidermidis*) лейкоциты сохраняются в пределах нормы. Это может свидетельствовать о том, что за выработку IL в репродуктивной системе ответственны, скорее всего, эндотелиальные клетки и другие продуценты, а не только лейкоциты, либо имеет место сильная индуцированная реакция. Наряду с этим, отмечено увеличение объема эякулята (до 5,8 мл), общего количества сперматозоидов (до 83,5 млн/мл), наличие агглютинатов и агрегатов, но с меньшей достоверностью ( $p < 0,05$ ), чем при резидентном носительстве этого же вида стафилококков. Наиболее существенно отличается от нормы показатель вязкости, составляющий у неносителей 0,1–0,2, а у транзиторных носителей *S. epidermidis* — 1,06%.

## Заключение

Таким образом, бактерицидная активность спермы, относимая нами к факторам естественной резистентности организма и контролирующая выживание бактерий в урогенитальном тракте мужчин, представляет собой интегральный показатель врожденных адаптивных механизмов защиты слизистой оболочки. Изучение этого маркера позволило нам охарактеризовать возрастные изменения со стороны бактерицидных систем организма, а также расширило возможности диагностики как уже существующих инфекций урогенитального тракта мужчин, так и состояний, предрасполагающих к их возникновению. Наряду с этим, выявленные нами изменения в иммунном, биохимическом и морфологическом профиле спермы мужчин зрелого возраста — бактерионосителей можно использовать

не только в диагностических целях, но и при коррекции препаратами разных фармакологических групп, ибо они могут являться предикторами ответа на терапию, а также быть критериями индивидуального выбора фармакологических средств.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.
2. Бойко О.В., Николаев А.А. Прогностические критерии иммунного статуса больных хроническим простатитом, основанные на реакции преципитации // Пробл. репродукции. 2009. № 5. С. 42–43.
3. Бойко О.В., Терентьев А.А., Бойко В.И. Молекулярные механизмы бактерионосительства (характеристика и подробный анализ). Saarbrücken, Germany: Palmarium academic publishing, 2012.

4. Бойко О.В., Терентьев А.А., Николаев А.А. Методические аспекты использования солянокислых спермина и спермидина для идентификации уропатогенной микрофлоры // Пробл. репродукции. 2010. № 3. С. 77–79.

5. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Иванов Ю.Б. Роль микробного фактора в патогенезе мужского бесплодия // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. № 2. С. 106–110.

6. Зиганшин О.Р. Состояние местного иммунитета репродуктивного тракта мужчин при воспалительных заболеваниях половой системы // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 1. С. 36–40.

7. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности взаимодействия на современном этапе // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 2. С. 94–104.

8. Wertheim H.F., Vos M.C., Ott A. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 703–705.

9. Yazgin H., Erbek M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and the normal population and antibiotic resistance of the isolates // Mikrobiyol. Bul. 2003. Vol. 37. № 2–3. P. 137–142.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 50–53

O. V. Boyko<sup>1</sup>, A. Kh. Ahmineeva<sup>1</sup>, N. I. Gudinskaya<sup>1</sup>, V. I. Boyko<sup>2</sup>, M. D. Kozak<sup>1</sup>

#### AGE CHANGES OF IMMUNOLOGICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICES OF MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical Academy, 121 ul. Bakinskaya, Astrakhan 414000; e-mail oboyko08@rambler.ru;

<sup>2</sup> Astrakhan State University, 20a ul. Tatishcheva, Astrakhan 414056

The article analyzes the dependence of bactericidal activity of sperm — natural resistance factors controlling the survival of bacteria in the urogenital tract, on the age of men. These data are compared with the results of the standard (on the recommendations of the WHO) spermogram, reflecting reproductive health. Due to the fact that one of the main etiological agents of infectious disease groups in the male reproductive system in adulthood are *Staphylococcus spp.*, we consider the level of bactericidal activity of sperm in resident and transient carriage of *S. aureus* and *S. epidermidis*.

**Key words:** bactericidal activity of sperm, age changes, reproductive system, bacteriocarrier

А. Г. Гунин, В. В. Петров, О. В. Васильева, Н. Н. Голубцова

## КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ В ДЕРМЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ\*

Чувашский государственный университет, 428015 Чебоксары, Московский пр., 15; e-mail: histol@mail.ru

Одним из факторов, потенциально влияющих на процессы старения кожи, является кровоснабжение, которое определяет глобальные условия для функционирования любого органа, включая кожу. Научные данные о состоянии сосудистого обеспечения кожи в возрастном аспекте неполны и, порой, противоречивы. Поэтому целью настоящей работы было изучение возрастных изменений в численности кровеносных сосудов в дерме человека. Кровеносные сосуды визуализировали с применением иммуногистохимического выявления двух эндотелиальных маркеров — фактора Виллебранда и антигена CD31. Работа показала, что фактор Виллебранда и CD31 выявляются в эндотелиальных клетках сосудов во все изученные возрастные периоды — от 20 нед беременности и до 85 лет. С возрастом наблюдается увеличение интенсивности окрашивания эндотелия сосудов на фактор Виллебранда. Интенсивность окрашивания эндотелия сосудов дермы на CD31 не изменяется с возрастом. Численность кровеносных сосудов дермы с положительной окраской эндотелия на фактор Виллебранда или CD31 планомерно уменьшается с возрастом. Общая численность фибробластов и доля пролиферирующих фибробластов в дерме планомерно уменьшаются с возрастом. Уменьшение числа кровеносных сосудов статистически взаимосвязано с уменьшением общего числа фибробластов и пролиферирующих фибробластов. Следовательно, одним из факторов, приводящих к возрастному уменьшению численности фибробластов в дерме, является ухудшение кровоснабжения. Воздействия, направленные на улучшение кровоснабжения, должны находиться в основе клинических подходов к профилактике и терапии возрастных изменений кожи.

**Ключевые слова:** кожа, старение, кровеносные сосуды, фибробласты, фактор Виллебранда, CD31, PCNA

С возрастом кожа человека становится дряблой, растянутой, морщинистой, содержит меньше воды, то есть приобретает необратимые признаки старения [14, 17]. Практически каждый человек хоть раз задумывался о том, как предотвратить или

замедлить старение кожи. Эта проблема уже давно привлекает внимание исследователей и целый ряд специалистов-практиков.

Для предотвращения старения кожи необходимо знать фундаментальные закономерности, лежащие в основе возрастных изменений. К настоящему времени выявлен ряд таких механизмов [24]. Однако, как показывает всеобщая ситуация, проблема старения кожи человека остается далекой от разрешения.

Одним из факторов, потенциально влияющих на процессы старения кожи, является кровоснабжение, которое определяет глобальные условия для функционирования любого органа, включая кожу. По кровеносным сосудам поступают питательные вещества и кислород, необходимые для функционирования, роста и регенерации. Сосудистая система участвует в реализации защитных реакций, таких как воспаление и иммунный ответ. Кровеносные сосуды выводят из тканей продукты обмена. Кровоснабжение кожи участвует в адаптации к меняющимся условиям внешней среды. Таким образом, адекватное кровоснабжение обеспечивает функционирование кожи как органа.

Физиологическими исследованиями по изучению микроциркуляции и морфологическими работами показано, что с возрастом кровоснабжение кожи ухудшается [3, 4, 20, 21, 25]. На материале, полученном от людей 33–82 лет с использованием антител против антигена CD34, было установлено, что плотность капилляров в сосочковом слое дермы не меняется до 60 лет, а начиная с этого возраста начинает неуклонно снижаться [26]. Не было зарегистрировано изменений в плотности капилляров в сетчатом слое дермы в возрастном диапазоне 33–82 года [26]. В моделях старения кожи, индуцированного ультрафиолетовым облучением, отмечается, что, наряду со структурными изменениями

\* Исследование поддержано РФФИ (12-04-00005, 12-04-31605, 13-04-97112), Минобрнауки России (4.1166.2011), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (2012-1.3.2-12-000-1002-023).

матрикса дермы, происходит активация ангиогенеза [4, 10, 22]. Однако в коже, подвергающейся хроническому воздействию ультрафиолета, плотность сосудов снижена [4, 10].

Вместе с этим, ситуация с состоянием сосудистого обеспечения кожи в возрастном аспекте не совсем неясна. Большая часть данных о возрастном снижении кровоснабжения кожи получена без использования современных иммуногистохимических методов, при использовании которых визуализация мелких сосудов в ткани затруднительна, потому что их легко спутать со скоплениями фибробластов. Это обусловлено тем, что и фибробласты, и сосуды образованы клетками, сходными по общей морфологии и имеющими вытянутые ядра и малый объем цитоплазмы. Кроме того, все работы в этой области охватывают какой-либо период жизни [5], а количественного исследования сосудистого обеспечения дермы человека от эмбрионального периода до глубокой старости не было проведено. Неизвестна роль молекул, участвующих в формировании сосудистой системы, в возрастных изменениях кожи [10]. Остаются неизвестными биологические взаимосвязи состояния сосудистой системы и фибробластов дермы, которые являются продуцентами внеклеточного матрикса дермы, от состояния которого во многом зависит внешний вид кожного покрова [2, 9, 11]. Поэтому исследование особенностей кровеносной системы кожи будет способствовать установлению новых механизмов, лежащих в основе возрастных изменений [12].

### Материалы и методы

Исследование проведено на полученных при аутопсии кусочках кожи с нижней части передней поверхности шеи (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов людей, умерших антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и людей, умерших от разных причин в возрасте 1 день–85 лет. Материал фиксировали в 4% растворе формальдегида, заливали в парафин, с последующим изготовлением поперечных срезов толщиной 5–7 мкм.

В препаратах дермы исследовали следующие показатели: численность кровеносных сосудов, численность фибробластов, пролиферативная активность фибробластов.

Кровеносные сосуды визуализировали с применением иммуногистохимической техники выявления двух эндотелиальных маркеров — фактора Виллебранда и антигена CD31. Фактор

Виллебранда выявляли с помощью непрямого иммуногистохимического метода, при котором в качестве первых антител использовали моноклональные антитела к фактору Виллебранда (M 0616, DakoCytomation, Дания) в разведении 1:100. Антиген CD31 выявляли с помощью непрямого иммуногистохимического метода, при котором в качестве первых антител использовали моноклональные антитела к антигену CD31 (M 0823, DakoCytomation, Дания) в разведении 1:50. Численность фибробластов определяли в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Пролиферативную активность фибробластов оценивали по экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). PCNA-положительные клетки выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [6, 8]. В качестве первых антител использовали кроличьи поликлональные антитела против PCNA (AbD Serotec, Великобритания) в разведении 1:100.

Во всех случаях в качестве вторых антител использовали антикроличью EnVision+-систему, конъюгированную с пероксидазой (DakoCytomation, Дания). Активность пероксидазы выявляли методом с использованием 3,3'-диаминобензидина (Sigma Chemical Co., США) и пероксида водорода. При данной процедуре продукт реакции окрашивается в коричневый цвет. Ядра клеток контрастировали помещением в гематоксилин на 5 мин. В качестве контроля специфичности иммуногистохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную козью сыворотку в конечной концентрации 1%. При использовании такой схемы окрашивания ни разу не было получено специфического окрашивания.

Численность кровеносных сосудов дермы с положительной окраской эндотелия на фактор Виллебранда или антиген CD31, долю PCNA+ фибробластов и общее число фибробластов определяли с помощью микроскопа «Olympus CX-21», цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z» и программы Sigma Scan Pro 5.0. Для этого находили участки дермы без волосяных фолликулов и кровеносных сосудов, которые фотографировали при ув. 40 [7, 8]. Затем вычисляли площадь сфотографированных участков и подсчитывали количество сосудов или соответствующих клеток в них. В каждом случае анализировали минимум 10 случайно выбранных участков среза кожи. Для подсчета численности кровеносных сосудов с положительной окраской на фактор Виллебранда было

использовано 92 кусочка кожи (56 мужчин и 36 женщин).

Для подсчета численности  $CD31+$  кровеносных сосудов были использованы 94 кусочка кожи (60 мужчин и 34 женщины). Для подсчета численности фибробластов были использованы 359 кусочков кожи (220 мужчин и 139 женщин). Для исследования доли  $PCNA$ -положительных клеток было использовано 139 кусочков кожи (104 мужчины и 35 женщин). Случаи от 20 до 40 нед беременности были объединены в 1-ю группу. Для постнатального периода все случаи группировали по 20-годовалым интервалам: 0–20 лет — 2-я группа, 21–40 лет — 3-я, 41–60 лет — 4-я, 61–85 лет — 5-я.

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины ( $M$ ) и их стандартные ошибки ( $m$ ). Достоверность влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязи возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ выполняли без разделения данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Кровеносные сосуды с положительной окраской эндотелия на фактор Виллебранда выявлялись в коже человека во всех возрастных группах. Интенсивность окрашивания эндотелиальных клеток у плодов человека (1-я группа) и в возрасте 0–20 лет (2-я группа) несколько меньше по срав-

нению с данными других возрастных групп (группы 3–5). Другими словами, имеется небольшое возрастное увеличение интенсивности окрашивания эндотелия сосудов на фактор Виллебранда.

В препаратах плодов человека (1-я группа) число сосудов, положительно окрашенных на фактор Виллебранда, было наибольшим и составило  $153,42 \pm 6,53$  ( $M \pm m$ ) на  $1 \text{ мм}^2$  ткани дермы. Во 2-й группе (0–20 лет) число сосудов с положительной окраской на фактор Виллебранда оказалось ниже, чем в предыдущей группе, —  $115,89 \pm 8,31$  ( $M \pm m$ ) на  $1 \text{ мм}^2$  ткани дермы (рис. 1, 2). В 3-й группе (21–40 лет) число сосудов с положительной окраской на фактор Виллебранда было снижено по сравнению с данными 2-й группы (0–20 лет). В возрастных промежутках 41–60, 61–85 лет число положительно окрашенных на фактор Виллебранда сосудов продолжало планомерно снижаться и в возрасте 61–85 лет (5-я группа) составило  $80,42 \pm 6,97$  ( $M \pm m$ ) на  $1 \text{ мм}^2$  ткани (см. рис. 2). Корреляционный анализ между возрастом и численностью сосудов с положительной окраской на фактор Виллебранда в дерме показал наличие высокой отрицательной достоверной взаимосвязи ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,01$ ). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ( $p < 0,001$ ) возраста на численность кровеносных сосудов с положительной окраской на фактор Виллебранда в дерме.

Сосуды с положительно окрашенными эндотелиальными клетками на антиген  $СВ31$  обнаруживали в препаратах всех возрастных групп. Интенсивность окрашивания эндотелиальных

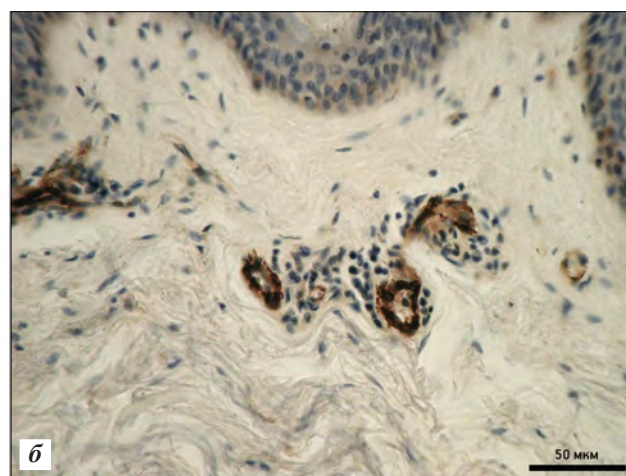
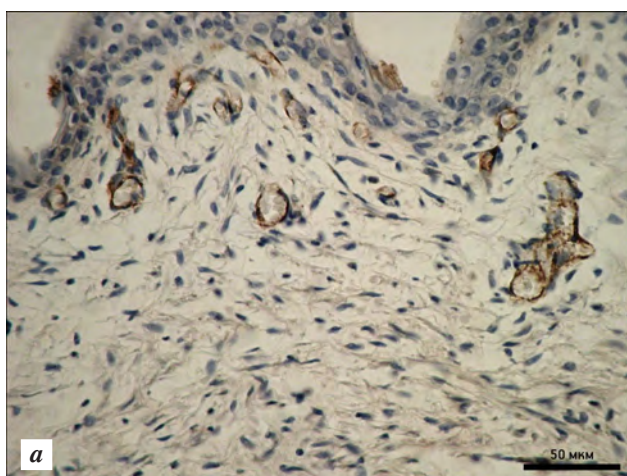


Рис. 1. Кровеносные сосуды, положительно окрашенные на фактор Виллебранда, в дерме плода человека на сроке 33 нед беременности (а) и человека 68 лет (б).

Видно существенное уменьшение числа сосудов, положительно окрашенных на фактор Виллебранда, в дерме человека 68 лет. Иммуногистохимическая реакция на фактор Виллебранда

клеток на CD31 не обнаруживала возрастных изменений. Так же как и в случае с окраской на фактор Виллебранда, наибольшее число кровеносных сосудов с положительной окраской на CD31 выявлено в антенатальном периоде (1-я группа). В дальнейшем наблюдали постепенное снижение численности таких сосудов, и их наименьшее число зарегистрировано в возрастной группе 61–85 лет (5-я группа). У плодов на сроке 20–40 нед беременности (1-я группа) было выявлено  $162,93 \pm 7,84$  ( $M \pm m$ ) положительно окрашенного на CD31 сосуда на  $1 \text{ мм}^2$  ткани дермы (рис. 3, 4). В возрасте 0–20 лет (2-я группа) в дерме насчитывали  $153,29 \pm 14,38$  ( $M \pm m$ ) сосуда с положительной окраской на CD31 в  $1 \text{ мм}^2$  ткани (см. рис. 3, 4). В возрасте 21–40 лет (3-я группа) в дерме было выявлено  $92,85 \pm 6,95$  ( $M \pm m$ ) сосуда, окрашенного положительно на CD31, в  $1 \text{ мм}^2$  ткани (см. рис. 3, 4). В интервале 41–60 лет (4-я группа) в дерме было обнаружено  $84,88 \pm 5,44$  ( $M \pm m$ ) сосуда с положительной окраской на CD31 на  $1 \text{ мм}^2$  ткани (см. рис. 3, 4). В 61–85 лет (5-я группа) в дерме выявлено  $75,68 \pm 5,32$  ( $M \pm m$ ) сосуда с положительной окраской на CD31 на  $1 \text{ мм}^2$  ткани (см. рис. 2). Корреляционный анализ между возрастом и численностью кровеносных сосудов с положительной окраской эндотелия на CD31 в дерме показал наличие сильной отрицательной достоверной взаимосвязи ( $r = -0,68$ ;  $\rho < 0,01$ ). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ( $\rho < 0,001$ ) возраста на численность CD31 положительных кровеносных сосудов в дерме.

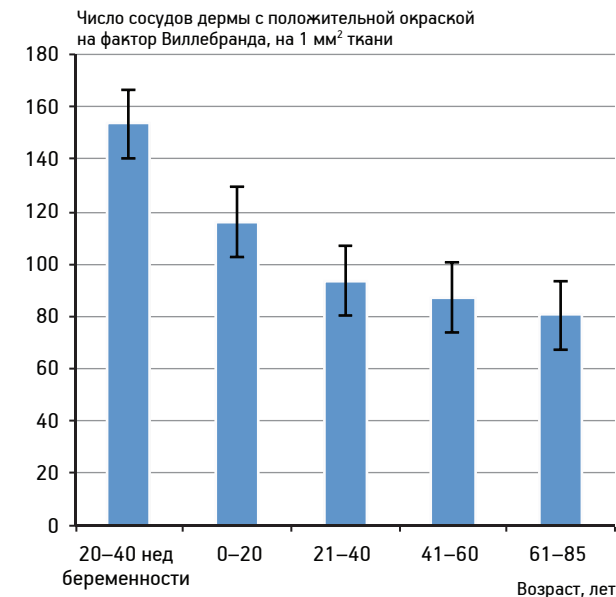
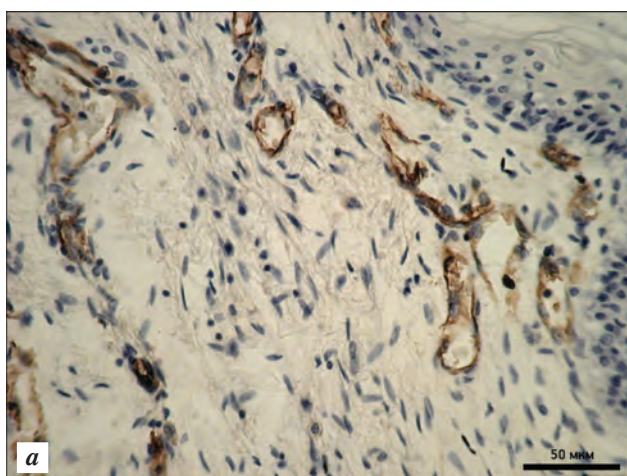


Рис. 2. Численность кровеносных сосудов с положительной окраской эндотелия на фактор Виллебранда в дерме людей разного возраста ( $M \pm m$ );  $\rho < 0,001$  — однофакторный дисперсионный анализ

В дерме плода человека имеется большое количество фибробластов и малое — межклеточного вещества. Численность фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (рис. 5). В дерме пожилых людей преобладает межклеточное вещество, в котором разреженно располагаются немногочисленные фибробласты. Корреляционный анализ между возрастом и численностью фибробластов в дерме показал наличие достоверной высокой отрицательной взаимосвязи ( $r = -0,61$ ;  $\rho < 0,05$ ). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ( $\rho < 0,001$ ) возраста на численность фибробластов в дерме.

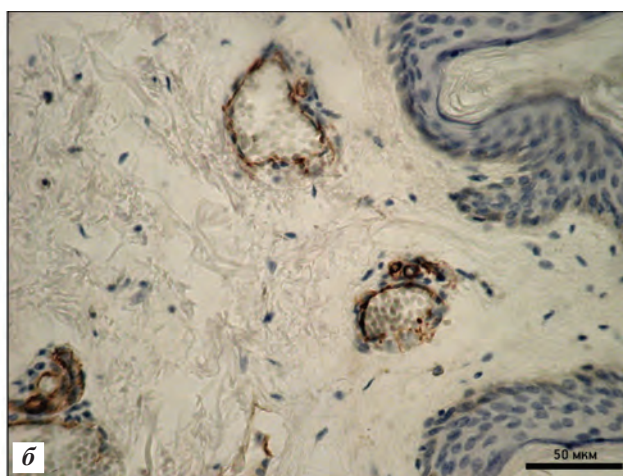


Рис. 3. Кровеносные сосуды, положительно окрашенные на антиген CD31, в дерме плода человека на сроке 24 нед беременности (а) и человека 76 лет (б).

Видно существенное уменьшение числа сосудов, положительно окрашенных на CD31, в дерме человека 76 лет. Иммуногистохимическая реакция на CD31

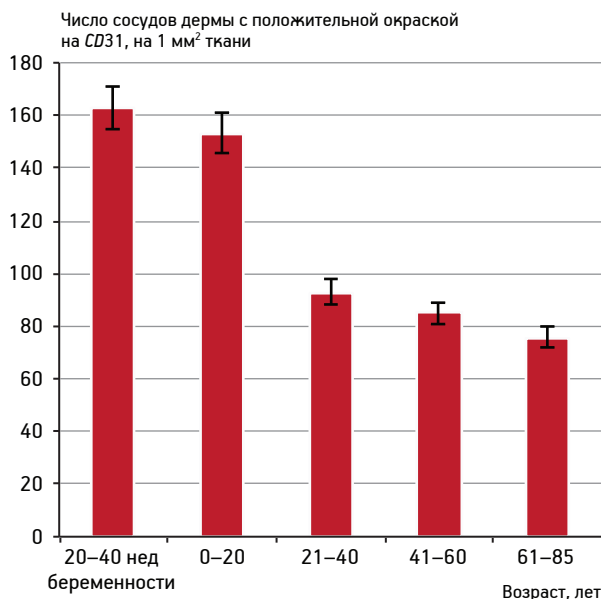


Рис. 4. Численность кровеносных сосудов с положительной окраской эндотелия на CD31 в дерме людей разного возраста ( $M \pm m$ );  $\rho < 0,001$  — однофакторный дисперсионный анализ

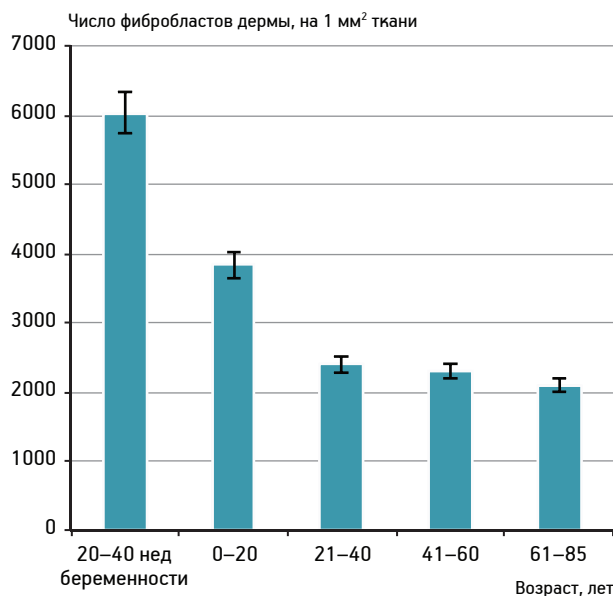


Рис. 5. Численность фибробластов в дерме людей разного возраста ( $M \pm m$ );  $\rho < 0,001$  — однофакторный дисперсионный анализ

онный анализ выявил наличие достоверного влияния ( $\rho < 0,001$ ) возраста на численность фибробластов в дерме.

В дерме плода человека и людей раннего возраста выявляются многочисленные PCNA+ фибробласты. Доля PCNA+ фибробластов прогрессивно уменьшается с возрастом (рис. 6). В дерме плодов 20–40 нед беременности (1-я группа) было выявлено  $39,96 \pm 2,29\%$  ( $M \pm m$ ) PCNA+ клеток, а в дерме людей 61–85 лет (5-я группа) —  $18,44 \pm 1,01\%$  ( $M \pm m$ ). Корреляционный анализ между возрастом и численностью PCNA+ клеток в дерме показал наличие высокой отрицательной достоверной взаимосвязи ( $r = -0,54$ ;  $\rho < 0,05$ ). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ( $\rho < 0,001$ ) возраста на численность PCNA+ фибробластов в дерме.

Был проведен корреляционный анализ между численностью сосудов, положительно окрашенных на фактор Виллебранда или на CD31, и численностью фибробластов в дерме в возрастном аспекте. Результаты этого анализа показали наличие достоверной положительной взаимосвязи возрастного снижения числа сосудов, положительно окрашенных на фактор Виллебранда, и снижения общей численности фибробластов ( $r = 0,59$ ;  $\rho < 0,01$ ), PCNA+ фибробластов ( $r = 0,48$ ;  $\rho < 0,05$ ) в дерме. Возрастное снижение числа сосудов, положительно окрашенных на CD31, также обнаруживает сильную достоверную положительную корреляци-

онную взаимосвязь с уменьшением общего количества фибробластов ( $r = 0,78$ ;  $\rho < 0,01$ ) и PCNA+ фибробластов ( $r = 0,57$ ;  $\rho < 0,05$ ) в дерме.

В работе использованы кусочки кожи, полученные от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Для этого был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность. Результаты этого анализа не выявили достоверного ( $\rho < 0,05$ ) влияния пола на изменение и содержание кровеносных сосудов, окрашенных на фактор Виллебранда или CD31, общего количества фибробластов и PCNA+ фибробластов в дерме.

В настоящей работе выявление сосудов в дерме проведено с применением двух маркеров эндотелиальных клеток — фактора Виллебранда и CD31. Фактор Виллебранда обеспечивает связь тромбоцитарного рецептора GPIIb-IX-V к молекулам коллагена, располагающимся под эндотелием [13]; фактор Виллебранда также стабилизирует структуру VIII фактора свертывания крови [13], участвует в регуляции воспаления, ангиогенеза, регенерации тканей [13, 15], синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах [13]. Поэтому выявление фактора Виллебранда широко используется в идентификации кровеносных сосудов.

CD31, или адгезионная молекула-1 тромбоцитов и эндотелия (PECAM-1), является струк-

турным компонентом межклеточных адгезионных контактов эндотелиальных клеток [1]. *CD31* содержится в больших количествах в эндотелиальных клетках. Лишь небольшие уровни *CD31* были выявлены в тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах и лимфоцитах [16]. В связи с этим, *CD31* широко используют в качестве маркера эндотелиальных клеток [1, 16].

В литературе отсутствуют сведения в возрастных особенностях синтеза фактора Виллебранда и *CD31* эндотелиальными клетками. Наша работа предполагала исследование материала от плодов человека и людей разного возраста. Отсутствие синтеза или незначительный синтез одного из этих протеинов в каком-либо возрасте может привести в погрешностям в определении сосудов. Поэтому для надежности результатов в настоящей работе были использованы два эндотелиальных маркера.

Результаты показали, что фактор Виллебранда и *CD31* выявляются в материале всех возрастных групп. Интенсивность окрашивания эндотелия на *CD31* не имела возрастных изменений, а степень окрашивания эндотелия на фактор Виллебранда несколько возрастала с возрастом. Можно предположить, что существует возрастная регуляция синтеза и секреции фактора Виллебранда. Механизмы этой регуляционной системы к настоящему времени абсолютно не ясны.

Подсчет числа сосудов в дерме показал, что численность сосудов, выявляемых как с помощью антител к фактору Виллебранда, так и с применением антител к *CD31*, планомерно уменьшается с возрастом. Максимальное число сосудов содержится в дерме плодов человека, а минимальное — у людей 61–85 лет. Следует отметить, что оба примененных метода дают практически одинаковые результаты по численности сосудов, что делает проведенную работу более достоверной.

Какие же возможные механизмы лежат в основе возрастного уменьшения численности кровеносных сосудов в дерме человека? Ответ на этот вопрос частично могут предоставить данные исследований по фотостарению кожи. Установлено, что в коже, подвергающейся хронической солнечной инсоляции или экспериментальному ультрафиолетовому облучению, содержится значительно меньше сосудов, чем в коже, защищенной от воздействия солнечного света или без применения ультрафиолетового облучения [4, 10]. В этой связи, можно предположить, что воспалительный процесс, индуцируемый ультрафиолетовыми лучами, приводит к постепенному уменьшению численности сосудов в

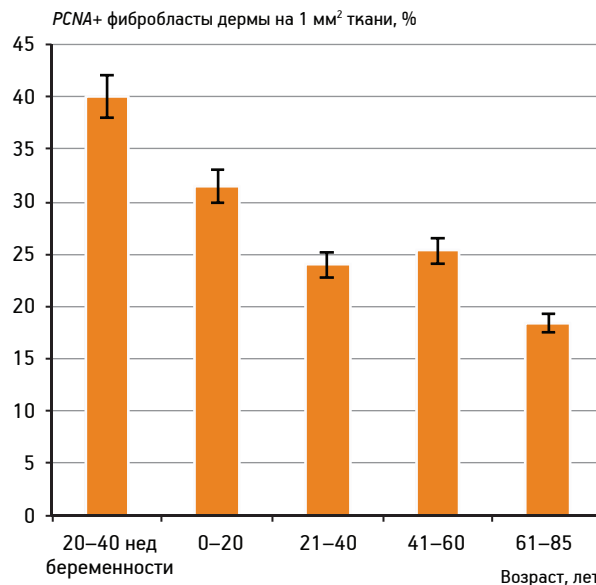


Рис. 6. Доля PCNA+ фибробластов в дерме людей разного возраста ( $M \pm m$ );  $p < 0,001$  — однофакторный дисперсионный анализ

дерме. Выделяемые в процессе воспалительной реакции токсичные цитокины, вероятно, приводят к гибели имеющихся сосудистых клеток и тормозят их регенерацию. Одним из веществ, выделяемых при воспалении и приводящих к апоптозу эндотелиальных клеток, является трансформирующий фактор роста  $\beta$  [4, 23]. Показано, что тромбоспондин-1, концентрация которого возрастает в очаге воспаления, тормозит синтез ангиогенных факторов роста, что, в конечном итоге, также приводит в угнетению пролиферативного потенциала сосудов [23].

В настоящей работе установлено, что интенсивность окрашивания эндотелия на фактор Виллебранда увеличивается с возрастом. В настоящее время известен эффект фактора Виллебранда по торможению ангиогенеза [15]. Поэтому возможно, что возрастание уровня фактора Виллебранда способствует уменьшению интенсивности ангиогенеза в коже с возрастом. Кроме того, фактор Виллебранда поддерживает воспалительную реакцию, цитотоксические продукты которой оказывают негативное влияние на ангиогенез [9]. Однако детальные механизмы выявленных изменений требуют дальнейшего изучения.

Результаты настоящей работы также показали, что с возрастом наблюдается уменьшение общей численности фибробластов и количества пролиферирующих фибробластов в дерме. Фибробласты являются клетками, которые синтезируют и обеспечивают обмен межклеточного вещества дер-

мы. Фактически, от функций фибробластов зависит клинический вид кожи, поэтому уменьшение их количества в дерме с течением жизни лежит в основе клинических возрастных изменений кожи. Механизмы, задействованные в уменьшении численности фибробластов в дерме, интенсивно изучаются [8, 18, 19]. Однако они окончательно не раскрыты. В этой связи, в нашем исследовании была проанализирована зависимость между возрастными изменениями численности сосудов и количеством фибробластов в дерме, включая пролиферирующие фибробласты. Корреляционный анализ показал наличие тесной корреляционной положительной взаимосвязи этих параметров. Следовательно, одним из заключений, которые можно сделать на основании результатов этого анализа, является то, что возрастное ухудшение кровоснабжения дермы вносит весомый вклад в снижение общей численности фибробластов в дерме и пролиферативного пула этих клеток. Таким образом, настоящая работа показывает новый механизм, который приводит к возрастному уменьшению численности фибробластов в дерме. Возможно, что этот факт должен быть ключевым в клинических подходах к профилактике и терапии возрастных изменений кожи, так как без адекватного кровоснабжения невозможно добиться нормального регенераторного потенциала ткани.

### Выводы

Фактор Виллебранда и CD31 выявляют в эндотелиальных клетках сосудов во все изученные возрастные периоды — от 20 нед беременности и до 85 лет. С возрастом наблюдается увеличение интенсивности окрашивания эндотелия сосудов на фактор Виллебранда. Интенсивность окрашивания эндотелия сосудов дермы на CD31 не изменяется с возрастом.

Численность кровеносных сосудов дермы с положительной окраской эндотелия на фактор Виллебранда или CD31 планомерно уменьшается с возрастом.

Общая численность фибробластов и доля пролиферирующих фибробластов в дерме планомерно уменьшаются с возрастом.

Уменьшение числа кровеносных сосудов статистически взаимосвязано с уменьшением общего количества фибробластов и пролиферирующих фибробластов. Следовательно, одним из факторов, приводящих к возрастному уменьшению численности фибробластов в дерме, является ухудшение кровоснабжения.

### Литература

1. Baluk P., McDonald D.M. Markers for microscopic imaging of lymphangiogenesis and angiogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1131. P. 1–12.
2. Chang E.I., Loh S.A., Ceradini D.J. et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization during ischemia // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 2818–2829.
3. Chang E., Yang J., Nagavarapu U., Herron G.S. Aging and survival of cutaneous microvasculature // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 752–758.
4. Chung J.H., Eun H.C. Angiogenesis in skin aging and photoaging // *J. Dermatol.* 2007. Vol. 34. P. 593–600.
5. Coolen N.A., Schouten K.C., Middelkoop E., Ulrich M.M. Comparison between human fetal and adult skin // *Arch. Dermatol. Res.* 2010. Vol. 302. P. 47–55.
6. Gunin A.G., Bitter A.D., Demakov A.B. et al. Effects of peroxisome proliferator activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  agonists on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus // *J. Endocr.* 2004. Vol. 182. P. 229–239.
7. Gunin A.G., Kapitova I.N., Suslonova N.V. Effects of histone deacetylase inhibitors on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus // *J. Endocr.* 2005. Vol. 185. P. 539–549.
8. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66A. P. 385–392.
9. Hillgruber C., Steingraber A.K., Pöppelmann B. et al. Blocking von Willebrand factor for treatment of cutaneous inflammation // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. P. doi: 10.1038/jid.2013.292.
10. Kajiya K., Kim Y.K., Kinemura Y. et al. Structural alterations of the cutaneous vasculature in aged and in photoaged human skin in vivo // *J. Dermatol. Sci.* 2011. Vol. 61. P. 206–208.
11. Kim J.H., Jung M., Kim H.S. et al. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin // *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20. P. 383–387.
12. Lee J.H., Yoo J.H., Oh S.H. et al. Knockdown of moesin expression accelerates cellular senescence of human dermal microvascular endothelial cells // *Yonsei. Med. J.* 2010. Vol. 51. P. 438–447.
13. Lenting P.J., Casari C., Christophe O.D., Denis C.V. Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. P. 2428–2437.
14. Luebbing S., Krueger N., Kerscher M. Mechanical properties of human skin in vivo: a comparative evaluation in 300 men and women // *Skin. Res. Technol.* 2013. doi: 10.1111/srt.12094.
15. Luo G.P., Ni B., Yang X., Wu Y.Z. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis // *Acta. Haematol.* 2012. Vol. 128. P. 158–169.
16. Newman P.J., Newman D.K. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old molecule in platelet and vascular cell biology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 953–964.
17. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo // *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20. P. 454–456.
18. Petrov V.V., Vasil'eva O.V., Kornilova N.K., Gunin A.G. Age-related changes in mast cells and eosinophils of human dermis // *Ontogenez.* 2013. Vol. 44. № 3. P. 179–185.
19. Petrov V.V., Vasil'eva O.V., Kornilova N.K., Gunin A.G. Age-related changes in the number of CD45+ cells in human dermis // *Adv. Geront.* 2012. Vol. 25. № 4. P. 598–603.
20. Quatresooz P., Pierard G.E. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit // *J. Cutan. Pathol.* 2009. Vol. 36. № 1. P. 39–43.
21. Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin // *Micron.* 2004. Vol. 35. P. 161–171.

22. Sawane M., Kajiya K. Ultraviolet light-induced changes of lymphatic and blood vasculature in skin and their molecular mechanisms // *Exp. Dermatol.* 2012. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 22–25.

23. Seo J.E., Kim S., Shin M.H. et al. Ultraviolet irradiation induces thrombospondin-1 which attenuates type I procollagen downregulation in human dermal fibroblasts // *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 59. P. 16–24.

24. Sveikata K., Balciuniene I., Tutkuvienė J. Factors influencing face aging // *Stomatologija.* 2011. Vol. 13. P. 113–116.

25. Vereshchaka V.V. Age-dependent state of the skin blood vessels // *Fiziol. Zh.* 2007. Vol. 53. № 5. P. 75–80.

26. Vybohova D., Mellova Y., Adamicova K. et al. Quantitative changes of the capillary bed in aging human skin // *Histol. Histopathol.* 2012. Vol. 27. № 7. P. 961–967.

*Adv. geront.* 2014. Vol. 27. № 1. P. 54–61

A. G. Gunin, V. V. Petrov, O. V. Vasilieva, N. N. Golubtsova

#### BLOOD VESSELS IN HUMAN DERMIS DURING AGING

Chuvash State University, 15 Moskovsky pr., Cheboksary 428015, Russia; e-mail: histol@mail.ru

A factor that potentially influences on skin aging is blood supply which determines global conditions for an organ or a tissue functioning, including skin. Scientific data on conditions of blood supply in the skin during aging are insufficient and contradictory. Therefore, this work was aimed to the study of age-related changes in the number of blood vessels in the human dermis. Blood vessels were visualized with immunohistochemical technique to two endothelial markers, as von Willebrand factor and antigen CD31. The results showed that von Willebrand factor and antigen CD31 are present in endothelial cells of blood vessels of dermis in all examined age periods, from 20 weeks of pregnancy to 85 years. Intensity of immunohistochemical staining to von Willebrand factor is enhanced during age. Intensity of staining to CD31 is not changed with age. The number of blood vessels positively stained either to von Willebrand factor or to CD31 in dermis was decreased gradually with age. A total number of fibroblasts in dermis decreased with age. The number of PCNA+ fibroblasts in dermis showing their proliferative activity was decreased with the progression of age. The decrease in the number of blood vessels is statistically associated with that in the general number of fibroblasts and proliferating fibroblasts. Hence, a factor that leads to aged decrease in the number of dermal fibroblasts is diminished blood supply, and actions targeted to enhancement of blood supply are to be in the basis of clinical approaches to prophylaxis and treatment aging changes of the skin.

**Key words:** skin, aging, blood vessels, fibroblasts, von Willebrand factor, CD31, PCNA

С. С. Мойса<sup>1</sup>, А. Д. Ноздрачёв<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ РОСТА И РАЗВИТИЯ

<sup>1</sup> Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007 Москва, Хорошевское шоссе, 76а; <sup>2</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: butalana07@list.ru

Работа посвящена анализу литературных данных о регуляции обмена кальция в разные периоды роста и развития. На основании анализа ретроспективных и текущих литературных источников рассмотрены вопросы регуляции кальциевого гомеостаза в свете теории функциональных систем, регуляции обмена кальция в пренатальном и постнатальном периодах развития, значение нарушений кальциевого обмена в развитии патологических состояний.

**Ключевые слова:** обмен кальция, регуляция кальциевого обмена, нарушения кальциевого обмена, периоды роста и развития

Из параметров ионного состава крови к внутренним константам организма относится уровень кальция в крови, определяющий нормальный метаболизм тканей. По своим химическим свойствам кальций относится к элементам, образующим прочные соединения с белками, фосфолипидами, органическими кислотами и другими веществами. Благодаря этим свойствам он выполняет важную пластическую роль при формировании костной ткани, тканевых структур, адгезии клеток. Кальций влияет на многие физиологические и биохимические процессы, протекающие в организме человека и животных. Ему принадлежит важная роль в регуляции свертывания крови, проницаемости клеточных мембран, электрогенезе нервной, мышечной и железистой тканей, молекулярном механизме мышечного сокращения. Кальций участвует в синаптических процессах, механизмах нервной регуляции и координации функций, развитии секреторного и инкреторного процессов пищеварительных и эндокринных желез. Помимо того, кальций проявляет противовоспалительное, антистрессовое, десенсибилизирующее, противоаллергическое действие. «Депо» кальция находится в костной ткани, которое составляет 95–99 % от его содержания в организме и 1,2–1,6 % массы тела. Суточная потребность в кальции взрослых людей — 0,5–1 г.

Улучшают всасывание кальция соли ненасыщенных жирных кислот, магний и фосфор, находящиеся в пищевых продуктах.

Общая концентрация кальция в крови у здоровых людей составляет 2,0–2,4 ммоль/л. В плазме кальций присутствует в ионизированной форме (приблизительно 50 %), в связанном с альбумином состоянии (45 %) и с комплексирующими анионами (фосфатом, цитратом — 5 %). В сыворотке крови ионизированного кальция содержится менее половины от общего количества — 1,2 ммоль/л. Только ионизированный кальций обладает биологической активностью. С белком в крови связан 1 ммоль/л кальция, 0,5 ммоль/л кальция не ионизированы.

Сдвиг  $pH$  среды в щелочную сторону увеличивает количество связанного с белком кальция [22, 25]. Ацидоз сопровождается повышением концентрации ионизированного кальция, а алкалоз — ее снижением.

В регулировании обмена кальция в свете теории функциональных систем конечный приспособительный результат выражается в постоянстве уровня кальция в крови. Постоянство концентрации кальция в биологических жидкостях организма обеспечивается сложной системой нейроэндокринной регуляции. В настоящее время механизмы регуляции обмена кальция остаются до конца не изученными, огромный вклад в исследование физиологии кальциевого обмена внесли В. Д. Романенко [28], П. Г. Костюк [16].

Изменение уровня кальция в крови воспринимается рецепторным аппаратом. Имеются данные о существовании в головном мозге осмо- и хеморецепторов, чувствительных к кальцию, которые в ответ на их раздражение передают информацию по нервным путям к паращитовидным и другим железам [28]. Данных о наличии центров мозга, ответственных за поддержание кальциевого гомеостази-

са, в настоящее время нет. Гипоталамическая область включает ядерные образования, осуществляющие центральную регуляцию обмена веществ. В водно-солевом обмене наибольшую роль играют передние ядра — супраоптическое и паравентрикулярное, связанные с задней долей гипофиза. Эта область мозга называется гипоталамо-заднегофизарной частью гипоталамо-гипофизарной нейрогипофизарной системы. Исходя из того, что нейрогипофизарные гормоны оказывают влияние почти на все эндокринные железы, можно предполагать об участии гипоталамо-гипофизарной системы в обмене кальция. Возможно прямое и опосредованное влияние на метаболизм кальция. Прямое влияние нейрогипофизарных гормонов на тканевые и клеточные структуры, способные к накоплению и отдаче кальция, и опосредованное воздействие через другие эндокринные железы, в первую очередь через паращитовидные и щитовидную железы.

Изменения концентрации кальция в крови, воспринятые хеморецепторами, проявляются изменением функциональной активности клеток паращитовидных желез и парафолликулярных клеток щитовидной железы. При снижении уровня кальция в крови до гипокальциемических величин усиливается деятельность паращитовидных желез. Известно, что клетки паращитовидных желез обладают высокой чувствительностью к изменениям концентрации кальция в крови. Реакцией желез на падение уровня кальция является усиление выделения паратиринина в кровь. Под влиянием последнего осуществляется динамическое равновесие между кальцием костей и плазмой крови. Гомеостатическое регулирование этого равновесия обеспечивается влиянием паратиринина на резорбтивные процессы в кости, в результате чего освобождается  $Ca^{2+}$ . Паратиринин увеличивает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах. Синергистом паратиринина по характеру действия на кальциевый обмен является витамин *D*. В основном, он усиливает всасывание  $Ca^{2+}$  и *P* в кишечнике, влияние витамина *D* на выход  $Ca^{2+}$  из костей выражено слабо.

Повышение содержания кальция в крови стимулирует деятельность парафолликулярных клеток щитовидной железы, результатом является увеличение секреции кальцитонина. Кальцитонин оказывает гипокальциемическое действие: тормозит резорбцию кости, уменьшает канальцевую реабсорбцию  $Ca^{2+}$  и *P* в почках и образование кальцийсвязывающего белка в кишечнике. Раздражение осмо- и хеморецепторов головного мозга, чувстви-

тельных к кальцию, ведет к передаче сигнала по нервным путям к другим железам. Ответом является усиление продукции АКТГ, соматотропного гормона (СТГ), глюкокортикоидов, тироксина, андрогенов и эстрогенов, оказывающих также гипокальциемический эффект. Глюкокортикоиды проявляют свое действие, в основном, в метаболизме белков и углеводов. АКТГ и кортикостероиды влияют на обмен кальция в кости через изменение биосинтеза белков, участвующих в построении органического матрикса. СТГ влияет на всасывание кальция в кишечнике. Половые гормоны способствуют росту костей, усиливают его абсорбцию в кишечнике. Точный механизм действия глюкагона и тироксина на обмен кальция неизвестен.

Таким образом, под влиянием вегетативных и эндокринных компонентов функциональной системы полезный приспособительный результат возвращается к нормальному уровню. Информация о конечном приспособительном эффекте поступает через чувствительные рецепторы к ЦНС (гипоталамическая область мозга), откуда импульсы посылаются на периферию. И в зависимости от степени отклонения конечного эффекта от константного уровня усиливается деятельность паращитовидных желез или парафолликулярных клеток щитовидной железы, которые приводят конечный приспособительный результат к нормальному уровню кальция.

Поскольку чувствительность к кальцию особенно велика в детском возрасте, представляет интерес изучение особенностей регуляции обмена кальция в разные периоды роста и развития. Как отмечено выше, основными регуляторами кальциевого обмена являются кальцийрегулирующие гормоны — паратирин, кальцитонин и витамин *D*. Кратко охарактеризуем их.

Уровень кальция в плазме является основным фактором, регулирующим секрецию паратиринина: понижение его стимулирует, а повышение — тормозит секрецию гормона, то есть осуществляется механизм обратной связи. Между содержанием кальция и паратиринином четко выражена отрицательная корреляция при концентрации кальция в плазме 1,0–2,5 ммоль/л. Выше 2,5 ммоль/л уровень кальция в плазме регулируется не одним, а двумя гормонами — паратиринином и кальцитонином [64]. Наибольший интерес представляет определение ионизированного кальция, так как он является физиологически активным и характеризует состояние околощитовидных желез [29].

На секрецию паратиринина влияют многие факторы. Стимулируют его секрецию дофамин, гиста-

мин, секретин, глюкагон, СТГ, пролактин, гормозит — соматостатин. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, *D*-600, нифедипин) снижают скорость выделения гормона. Следовательно, клетки околощитовидных желез обладают медленными кальциевыми каналами *L*-типа, а экзоцитоз паратиринина зависит от притока внеклеточного кальция [9]. Клетки околощитовидных желез обладают двойственной зависимостью от кальция. С одной стороны, понижение его уровня в крови является специфическим сигналом для синтеза и секреции гормона. С другой стороны, для клеток околощитовидных желез он необходим. Гиперкальциемия, возникающая вследствие усиленной секреции паратиринина, понижает проницаемость мембран к кальцию, что уменьшает секреторную активность клеток [9]. Длительный дефицит кальция приводит к нарушению секреции или метаболизма гормонов околощитовидных желез. Этот факт объясняет кратковременность гиперкальциемии при стрессорных ситуациях [18, 20].

Кальций играет многостороннюю роль в образовании и превращении молекулы паратиринина. От его концентрации зависят секреторные формы гормона. Повышенная концентрация кальция тормозит, а пониженная — активизирует ферменты, превращающие пропаратиринин в паратиринин. Помимо того, исследованиями V. Fassino [56] установлено, что прямое влияние на секрецию паратиринина оказывает 25-гидроксид-витамин *D*.

Радиоиммунологическим методом определено, что концентрация кальция и уровень паратиринина зависят от возраста [81, 88]. У людей пожилого и преклонного возраста содержание иммунореактивного паратиринина в сыворотке крови и его биологическое действие значительно больше, чем у молодых.

Основными органами-мишенями паратиринина являются кость и почки, в меньшей степени — кишечник. Известно, что паратиринин активизирует пролиферацию мезенхимальных клеток кости. Введение гормона увеличивает количество остеокластов и уменьшает количество остеобластов. Остеоциты — наиболее многочисленные клетки зрелой кости — быстрее всего реагируют на паратиринин. В почках гормон усиливает реабсорбцию кальция и тормозит обратное всасывание фосфатных ионов, стимулирует биосинтез гормональной формы витамина *D*<sub>3</sub>. В кишечнике паратиринин усиливает всасывание кальция. Действие паратиринина опосредуется, как и действие других пептидных гормонов, аденилатциклазным механизмом и по-

вышением образования цАМФ в клетках органов-мишеней. Значительное внимание уделяется воздействию гормона на митохондрии, которые, по современным представлениям, являются местом скопления кальция в клетке.

Физиологические функции зрелого кальцитонина у человека пока еще остаются неизвестными, до сих пор не определены нарушения, которые возникают в организме при избытке или дефиците зрелого кальцитонина. Основным фактором, контролирующим освобождение кальцитонина, является концентрация кальция в крови. Повышение его уровня стимулирует секрецию кальцитонина, в то время как гипокальциемия ее подавляет. Секреция кальцитонина зависит от скорости повышения концентрации кальция в плазме крови [90]. Существует реципрокная взаимосвязь секреции кальцитонина и паратиринина. Изменения в секреции кальцитонина происходят быстрее и более кратковременны, чем изменения в секреции паратиринина [52].

Секрецию кальцитонина регулируют многие факторы. Ее усиливают глюкагон [35, 63], гастрин [55], холецистокинин, церулеин [39], глюкокортикоиды [19], энкефалины [13], витамин *D*<sub>3</sub> [93], дефицит фосфора [48] и магния [38] (в то время как в физиологических условиях магний не играет существенной роли в регуляции секреции кальцитонина [78]), пролактин, половые гормоны [85]. Помимо того, полагают, что половые гормоны влияют или модулируют чувствительность к кальцитонину [75]. На секрецию кальцитонина влияет также тонус  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергической и парасимпатической вегетативной нервной системы [66]. Освобождение кальцитонина щитовидной железой находится под контролем  $\beta$ -адренергических структур [89]. О влиянии соматостатина на секрецию кальцитонина имеются противоречивые данные [74]. Считают, что регуляция секреции кальцитонина происходит по принципу отрицательной обратной связи [68].

Хорошо известно гипокальциемическое действие кальцитонина, вызывающее торможение резорбции костей и отложение в них минерализованного кальция, снижение интенсивности всасывания кальция эпителием кишки и усиление его экскреции в почках. Кальцитонин по механизму своего действия относится к мембранотропным гормонам [24]. Действие кальцитонина на обмен кальция обусловлено снижением проницаемости мембран для кальция. Специфические молекулярные рецепторы, обладающие большим сродством к каль-

цитонину, найдены в мембране клеток органов-мишеней — костей, почек, кишечника. Считают, что реализация эффектов кальцитонина связана с активацией аденилатциклазной системы и накоплением в клетках-мишенях цАМФ.

В настоящее время считают, что уровень кальцитонина у лиц обоего пола с возрастом уменьшается. У женщин этот процесс усиливается особенно после менопаузы. За исключением периодов беременности и лактации, уровень кальцитонина в плазме у женщин ниже, чем у мужчин. Скорость секреции кальцитонина у здорового человека происходит медленно и составляет 1,4 ед МРС/сут, или 13,8 мкг/сут [49, 50]. Мужчины обладают большей секреторной способностью С-клеток, чем женщины. Снижение секреторной способности С-клеток при увеличении возраста женщин не выявлено [86]. Установлено, что у взрослых концентрация кальцитонина и паратирин ниже, чем у детей. Концентрация кальция у взрослых и детей практически не отличается. Содержание кальцитонина и паратирин у девочек выше, чем у мальчиков [83]. В возрасте 7–18 лет происходит увеличение функциональных резервов кальцитонина [8].

Витамин *D* — это прегормон, который может синтезироваться в организме и поступать из пищи. Количество витамина *D* в организме зависит от возраста, пигментации кожи, болезни почек, взаимодействия некоторых лекарств.  $25(OH)D$  является прекурсором активной формы витамина *D*. Активная форма витамина *D* — 1,25-дигидроксивитамин *D* (кальцитриол) способствует абсорбции  $Ca^{2+}$  и *P* в кишечнике, действует на кости, почки и околощитовидные железы. При недостатке витамина *D* околощитовидные железы увеличиваются, а при его введении уменьшаются. В небольших дозах витамин *D* способствует отложению *P* и  $Ca^{2+}$  в кальцификационной зоне эпифизов (антирахитическое действие). При введении больших доз витамина *D* его действие сходно с действием при введении паратирин — развивается гиперкальциемия и деминерализация кости [29]. Во многих триггерных тканях, в которых кальцитриол оказывает плеiotропные эффекты, часто аутокрин/паракринного типа, обнаружены рецепторы витамина *D*. Установлено, что  $25(OH)D$  сам неэффективен для активации рецептора витамина *D*. Функции рецептора витамина *D* в других тканях еще не изучены [71]. Исследования показали, что, помимо дефицита витамина *D* или  $25(OH)D$ , многие факторы — болезни, возраст, генный полиморфизм и другие — важны для метаболизма витамина *D* и

активации рецептора витамина *D* [92]. Очевидно, что витамин *D* играет важную роль в модуляции кальциевого гомеостаза. Однако в настоящее время нет единого мнения, является ли витамин *D* гормоном или витамином, или и тем, и другим одновременно в зависимости от того, является ли он прекурсором или активным метаболитом [92].

Исследованиями последних лет установлено влияние мелатонина на обмен кальция. Показано, что мелатонин повышает содержание свободного кальция в изолированных тромбоцитах человека, опустошая пул кальция в митохондриях по независимому от инозитол-1,4,5-трифосфата механизму [69].

Кальций играет огромную роль уже во внутриутробном развитии. При этом учитывается как гомеостазис кальция матери, так и ребенка. Известно, что беременность и лактация сочетаются с выраженными изменениями обмена кальция (при этих состояниях затруднена оценка биохимических показателей). В период внутриутробного развития организм ребенка связан с организмом матери, который передает соответствующий иммунитет.

Влияние паратирин на гомеостазис кальция в эмбриональном развитии отмечает *P. Watney* [91], установив увеличение гормона в крови при беременности и что паратирин проникает через плацентарный барьер. Автор полагает, что увеличение паратирин в крови отражает, по-видимому, вызванное плодом истощение запасов кальция в организме матери. Однако *С. Е. Левина* [17] отмечает, что паратирин обнаружен в крови пупочных сосудов в концентрации того же порядка, что и у матерей, но корреляции между уровнем гормона у матери и плода не установлено, то есть через плаценту гормон не проходит. *С. Е. Левина* полагает, что обратная связь между уровнем кальция и паратирин устанавливается в пренатальном развитии и, возможно, более высокая концентрация ионов кальция в зародышевой крови, чем у взрослого, обеспечивает регуляцию секреторной активности его околощитовидных желез. Автор отмечает также, что иммунореактивный кальцитонин обнаружен у зародыша, хотя плацента для него непроницаема. Данных о сроке начала его секреции и ее динамики нет. Предполагают, что сама плацента играет важную роль в гомеостазисе кальция у плода. Однако у крыс лососевый кальцитонин легко проникает через плацентарный барьер и взаимодействует с 1,25-дигидроксиголекальциферолом в организме плода [79], а щитовидная железа плода крысы, начиная с возраста 15,5 дня, образует каль-

цитонин, наличие которого обнаружено в плаценте [67]. F. Galan [60] также полагает, что в период внутриутробного развития человеческая плацента является внеитиреоидным источником кальцитонина. Считают, что большое количество кальцитонина поступает в плод из плаценты, причем у девочек этот процесс выражен в большей степени, чем у мальчиков. Установлено, что секреция кальцитонина у человека происходит активно уже в III периоде родов [10]. Авторы полагают, что кальцитонин вовлечен в эндокринную регуляцию функций еще в антенатальном онтогенезе. Плод приматов реагирует на стимуляцию кальцием и глюкагоном повышением секреции кальцитонина аналогично взрослым особям [80]. F. Vagnoli [40] считает, что кальцитонин выполняет важную роль в гомеостазисе кальция в первые часы жизни новорожденного.

А. В. Бегун [1] установил, что содержание кальция в конце беременности не отличается от такового у небеременных, а в период родов отмечено увеличение кальция в плазме крови. На проникновение кальция через плацентарный барьер указывают исследования J.-M. Garel [62] и С. Anast [37]. С. Anast [37] обнаружил, что при рождении у детей кальций сыворотки выше, чем у матерей. Однако L. Bergman [41, 42] отмечает понижение его уровня при рождении и увеличение кальцитонина. Автор указывает, что неонатальная гипокальциемия вызывается комплексом взаимодействия гормона роста, кальцитонина и паратиринина. Кальцитонин тормозит костную резорбцию и, следовательно, предохраняет потерю кальция из кости у новорожденных. Содержание кальция спонтанно уменьшается в течение первых суток, по-видимому, в связи с отложением кальция в скелете и тканях.

У доношенного плода уровень кальция и фосфора в крови выше, чем у матери [17]. У новорожденных детей выявлены высокие величины кальцитонина в плазме, превышающие в 2–20 раз концентрацию его у взрослых [47]. Авторы полагают, что усиленная секреция кальцитонина в раннем периоде новорожденности играет важную роль в регуляции пищеварения, защищая организм от пищевой гиперкальциемии. Исследованиями Н. Ф. Мишиной [20] также установлена усиленная секреция кальцитонина в раннем периоде новорожденности. Данные указывают на то, что в раннем постнатальном периоде в момент отделения ребенка от матери эндокринная регуляция кальциевого обмена очень лабильна, то есть могут наблюдаться разные количественные соотношения между секрецией паратиринина и кальцитонина. О повыше-

нии кальцитонина в плазме крови новорожденных жвачных и жеребят по сравнению с материнским организмом указывают данные J.-M. Garel [61].

Как известно, состояние матери во время беременности сказывается на развитии плода. Так, установлено, что у новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом повышена частота гипогликемии и гипокальциемии, а также меньше величина окружности головы по сравнению с новорожденными от матерей без эндокринопатии [44]. Ожирение у женщин (особенно высокие его степени) и осложненное течение способствуют нарушению минерального обмена и *D*-витаминного статуса во время беременности, повышают риск развития отклонений в течение метаболической адаптации новорожденных. Помимо того, в генезе метаболических нарушений в раннем неонатальном периоде имеет значение недостаточное витаминно-минеральное обеспечение в период внутриутробного развития и гормональная дисфункция в виде транзиторного гипопаратиреоза [15].

С молоком матери ребенок получает необходимые для роста и развития вещества, в том числе и кальций. В женском молоке, собранном в течение одной недели после родов, уровень кальцитонина в 10–40 раз выше, чем в сыворотке [45]. J. Fry [57] установил, что паратирин необходим для нормального гомеостазиса кальция в крови матери в период лактации, и, следовательно, его отсутствие может изменить гомеостазис молока при лактации. S. Toverud [87] отмечает, что потребление кальция у крыс в период лактации в 3 раза, а его абсорбция из пищеварительного тракта — в 6 раз выше, чем у крыс вне периода лактации. У крыс в период лактации внутривенное введение кальцитонина вызывает более сильное падение концентрации кальция в сыворотке крови, чем у крыс вне периода лактации. Автор полагает, что, оказывая тормозящее влияние на гиперкальциемию и гиперфосфатемию, кальцитонин способствует сохранению кальция и фосфора при лактации. J. Stevenson [84] радиоиммунологическим методом установил, что у беременных женщин и в период лактации содержание кальцитонина было значительно больше, чем в плазме небеременных. Предполагают, что важной функцией кальцитонина в этом случае является защита здорового скелета матери от чрезмерной резорбции, обусловленной 1,25-дигидрокси-1,25-дихолекальциферолом из кости. У крыс в период лактации также обнаружено увеличение уровня кальцитонина в плазме и щитовидной железе [43]. В регуляции

концентрации кальция и фосфора у детей и взрослых может иметь значение обмен витамина *D* [58].

В грудном возрасте в организм ребенка с молоком матери поступают не только питательные вещества, но и многие гормоны, однако интенсивность их поступления значительно снижается уже к 4–5-му месяцу жизни. К 5-му месяцу жизни становится заметным влияние желез внутренней секреции самого ребенка, в частности влияние щитовидной и поджелудочной желез, гормоны которых регулируют обмен веществ. К одному году железы внутренней секреции ребенка уже вырабатывают необходимое для роста и развития количество гормонов [12].

Ребенок отличается от взрослого особенностью строения тканей и органов, а следовательно, и их функциями. Органы и ткани ребенка почти постоянно находятся в процессе роста и развития. У детей 1–3 лет на фоне сохраняющихся высоких темпов роста часто выявляется алиментарно-зависимое дефицитное состояние. В частности, у 25–30 % детей — дефицит *Fe*, у 25–30 % — дефицит *Ca*, у 50 % — дефицит эссенциальных жирных кислот семейства омега-3, причем дефицитное состояние способно оказывать неблагоприятное влияние на формирование и здоровье детей не только на ранних этапах, но и в отдаленные периоды жизни [27]. В последние годы у детей дошкольного возраста (3–7 лет) выявлено существенное нарушение минерального обмена, требующее коррекции. В качестве приоритетных минеральных веществ определены *J<sub>2</sub>*, *Cu*, *Mg*, *Co*, *Ca*, *P*. Для коррекции недостатка *J<sub>2</sub>*, *Cu*, *Ca*, *Zn* показана эффективность применения витаминно-минерального комплекса «Алфавит-детский сад» [4]. Н. И. Тайбулатов [33] также указывает, что регуляция *P*–*Ca*-обмена у детей осуществляется при помощи минерально-витаминных препаратов.

В период от 1 года до 6–7 лет совершенствуются основные функции организма. В этот период отмечается усиленное влияние гипофиза, влияние других желез внутренней секреции ослабевает. В первые три года жизни у детей уровень кальция и паратирина выше, чем у взрослых. В плазме детей 6–12 лет найдено увеличение содержания кальцитонина [83]. Автор отмечает значительное увеличение кальцитонина и снижение паратирина с возрастом. У крыс с возрастом содержание кальцитонина в плазме повышается, причем уровень кальцитонина в плазме самок выше, чем у самцов [53, 77].

В возрасте 7–18 лет происходит увеличение функциональных резервов кальцитонина [8]. У детей и подростков 7–17 лет также отмечают существенные нарушения *P*–*Ca*-обмена [31], особенно на фоне заболеваний. Так, у детей с аллергической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом и со сниженной костной плотностью выявлены изменения в костном метаболизме [26].

С возрастом может существенно нарушаться метаболизм кальция. Так, установлено уменьшение концентрации *Ca<sup>2+</sup>* и *P* в крови и снижение их абсорбции в кишечнике у здоровых людей с возрастом [59, 54]. Старение характеризуется нарушением гормональной регуляции обмена кальция, ускорением процессов перестройки костной ткани с увеличением скорости новообразования и скорости разрушения костных балок. Установлено, что у пожилых мужчин более высокий уровень паратирина сочетается с более высокими маркерами костного метаболизма и более плохой микроархитектурой трабекул, а более низкое потребление кальция сочетается с более низким числом трабекул [51].

Исследованиями V. Fassino [56] установлено, что изменения концентрации паратирина, связанные с сезонными колебаниями концентрации витамина *D*, отмечают только у женщин и лиц старших возрастных групп. Выявлены также достоверные прямые связи между показателями минеральной плотности костей и концентрацией витамина *D* в сыворотке крови у женщин старше 40 лет [14].

С возрастом уменьшается всасывание кальция в кишечнике и способность организма депонировать его. Развивается остеопения — ломкость ногтей, быстрая утомляемость, ломкость и выпадение волос, изменение осанки, боли в нижних конечностях. Известно, что компактная и губчатая кость различаются по биохимическому составу и, соответственно, по механопрочностным характеристикам. У людей пожилого возраста повышено количество минеральных компонентов и снижено количество коллагена и других органических соединений, обусловленные увеличением катаболических процессов в результате изменения кислотности тканевой жидкости [23]. При изучении минеральной плотности проксимальной трети бедренной кости у практически здоровых людей на рентгеновском двуэнергетическом костном денситометре фирмы GE (Lunar, США) выявлено, что у женщин в 31–35 лет раньше всего происходит снижение минеральной плотности в участке пространство Варда, в 56–60 лет — снижена минеральная плотность в шейках бедренных костей

слева и справа, в 65 лет — развивается остеопения ( $T$ -критерий — 1,8–1,95D), а в 71–75 лет — остеопороз ( $-2,7$  SD), в то время как у мужчин остеопения развивается в 71–75 лет, а остеопороз — в 85 лет [30]. Остеопороз характеризуется формированием в костях пустот и проявляется уменьшением массы костной ткани и увеличением ломкости костей, что повышает вероятность перелома. В настоящее время мировое признание получил российский препарат «Остеомед», который уже признан мировым открытием в лечении остеопороза. Препарат содержит кальций в удобоусвояемой форме, витамин  $B_6$  и продукт пчеловодства, обладающий свойством нормализовать обмен половых гормонов. В отличие от других препаратов, при применении «Остеомеда» пустоты в костях заполняются костной тканью, то есть кости восстанавливаются [34].

Известно, что основные функции клеток сильно зависят от величины концентрационного градиента. Старение сопровождается нарушением нормального распределения кальция вдоль клеточной мембраны за счет увеличения его внутриклеточной концентрации. В процессе старения происходит уменьшение этого градиента за счет резорбции костной ткани, освобождения кальция из скелета и включения его в мягкие ткани. С возрастом отмечается повышенное отложение кальция внутри клеток и в мягких тканях. Как известно, поступление избыточного количества кальция или нарушение его выведения из клетки ведет к нарушению специфических функций клеток. Эти изменения распределения кальция в организме, сопровождающие процесс нормального старения, могут играть, по мнению Т. Fujita [59], важную роль в развитии разных патологических состояний.

В настоящее время известно, что внутриклеточный кальций играет ключевую роль в метаболических нарушениях, связанных с ожирением и инсулинрезистентностью [46], в развитии разных патологических состояний (гипертензия, сердечная аритмия, сахарный диабет, энцефалопатия, деменция и др.), а также способен ускорять процессы старения. Интересно отметить, что длительный подъем концентрации внутриклеточного кальция обнаружен в клетках скелетных мышц и адипоцитах больных с инсулинрезистентностью [46, 73]. Считают, что эндогенный кальций может быть вовлечен в развитие диабета посредством снижения чувствительности к инсулину [65]; помимо того, у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружено нарушение клеточного гомеостаза кальция в ске-

летной и сердечной мышце, эритроцитах, печени, адипоцитах, в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [70], а у детей 6–16 лет с сахарным диабетом 1-го типа развивается негативный кальциевый баланс [32].

При обследовании здоровых лиц 70 лет обоего пола выявлено, что с повышением концентрации кальция и паратирина у них была выше доля метаболического синдрома. Помимо того, установлена положительная корреляция концентрации кальция и ИМТ, окружности талии и инсулинрезистентности. Концентрации паратирина положительно коррелировали с ИМТ, окружностью талии, сахарным диабетом и инсулинрезистентностью [36]. При обследовании лиц 60 лет обоего пола установлено, что частота метаболического синдрома и его компонентов линейно повышается с повышением уровня кальция в сыворотке крови [82]. У лиц обоего пола в 40 лет установлена положительная корреляция между уровнем витамина  $D$  и функцией  $\beta$ -клеток [72]. Дефицит витамина  $D$  ассоциируется с нарушением кальциевого обмена, повышением тонууса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцией эндотелия, формированием метаболического синдрома [11].

Изменение содержание кальция и кальцийрегулирующих гормонов в крови сопряжено с нарушением обмена веществ в организме. В частности, имеются сведения об увеличении уровня паратирина в плазме крови при сахарном диабете [21] и метаболическом синдроме [3]. У больных с впервые выявленным манифестным диабетом увеличено содержание в крови иммунореактивных кальцитонина и паратирина, а в фазе компенсации заболевания под влиянием инсулинотерапии наблюдали тенденцию к нормализации уровня этих гормонов [21]. В свою очередь, при метаболическом синдроме установлено повышение экскреции  $Ca^{2+}$  и  $P$  с мочой, что положительно коррелировало с уровнем гликемии и инсулина в крови [3], и усиление резорбции кости, что связано с нарушением  $Ca$ – $P$ -обмена и с секрецией кальцийрегулирующих гормонов [2]. С другой стороны, при первичном гиперпаратиреозе выявлены нарушения углеводного и жирового обмена [6].

Существует циркадный и годовой ритм секреции паратирина, что следует учитывать при определении концентрации паратирина в плазме в целях выявления гиперпаратиреоза. Показано, что нарушение функции околотитовидных желез сопровождается нарушением нормальных циркадианных ритмов содержания общего  $Ca^{2+}$ ,  $Mg$  и  $K$  в крови

[7]. У больных с первичным гиперпаратиреозом в сыворотке крови уровни кальция и паратиринна выше, в моче выше уровень кальция. Помимо того, у 71% больных с первичным гиперпаратиреозом выявлен остеопороз, у 39% — нефролитиаз. Удаление аденомы околощитовидных желез у этих больных приводило к значительному повышению плотности минералов в костях [76].

Уровень общего и ионизированного кальция статистически значимо влияет на длительность интервалов  $P-Q$  ( $R=0,53$ ) и  $QT$  ( $R=0,72$ ), развивается  $CB$ -тахикардия и ускорение  $CB$ -ритма,  $AB$ -блокада и короткие интервалы  $Q-Tc$  [5].

Повышение содержания кальция в плазме крови могут вызывать андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, прием витамина  $D$ , а также постоянное применение диуретиков. Понижение содержания кальция вызывают противосудорожные средства, кортикостероиды, некоторые диуретики, глюкоза, глюкагон, инсулин, пенициллин, соли магния, наличие оксалатов и фторидов в плазме.

Приведенные литературные данные позволяют говорить об огромной роли кальция в организме человека и животных. Нарушение регуляции кальциевого обмена определяет развитие нарушений обмена веществ и разных патологических состояний.

## Литература

- Бегун А.В. Содержание электролитов в крови рожениц при физиологическом течении родов // *Здравоохранение Республики Беларусь*. 1975. № 2. С. 35–38.
- Белых О.А. Функциональные метаболические механизмы ремоделирования костной ткани у молодых женщин с дисгормональной патологией: Автореф. дис. докт. мед. наук. Благовещенск: Амурская гос. мед. академия, 2006.
- Белых О.А., Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Тулова М. С. Состояние Са-Р обмена у молодых женщин с метаболическим синдромом // *Дальневост. мед. журн.* 2006. № 1. С. 54–58.
- Вильямс Е.А., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Турчанинова М. С. Состояние минерального обмена и коррекция микроэлементов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном центре Западной Сибири // *Педиатрия*. 2010. Т. 89. № 1. С. 81–86.
- Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция // *Нефрология*. 2010. Т. 14. № 1. С. 91–103.
- Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.А. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе // *Ожирение и метаболизм*. 2008. № 4. С. 18–24.
- Джандарова Т.И., Семерчев Г.Г., Диденко А.А. Организация циркадианных ритмов Са, Mg и К в плазме крови при обычном световом режиме в условиях гипопаратиреоза // В сб.: *Эколого-физиологические проблемы адаптации: Материалы XII Междунар. симпоз.* М., 2007. С. 146–148.
- Држевецкая И.А. Эндокринная система растущего организма. М.: Высш. шк., 1987.
- Држевецкая И.А., Држевецкий Ю.М. Гормональная регуляция обмена кальция и секреторные процессы // В сб.: *Итоги науки и техники (Серия «Физиология человека и животных»)*. М., 1983. Т. 27.
- Држевецкая И.А., Мишина Н.Ф., Лиманский Н.Н. и др. Секрета и функциональные резервы кальцитонина у человека // В кн.: *Нейроэндокринные механизмы адаптации*. Ставрополь: Ставропольский гос. пед. ин-т, 1982. С. 4–12.
- Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина  $D$  в развитии артериальной гипертензии // *Кардиовас. тер. и проф.* 2012. Т. 11. № 3. С. 77–81.
- Жуковский М.А. Железы внутренней секреции и их заболевания у детей. М.: Медицина, 1972.
- Золов Г.К., Слепушкин В.Д., Ахметшина А.Г., Кених Н.И. Влияние энкефалинов на функцию кальцийрегулирующих эндокринных желез // *Пробл. эндокринологии*. 1985. Т. 31. № 1. С. 42–44.
- Каронова Т.Л. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровня 25-гидроксивитамина  $D$  сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста // *Остеопороз и остеопатии (СПбГМУ)*. 2011. № 3. С. 11–13.
- Коваленко Т.В., Щеплягина Л.А., Зернова Л.Ю., Попова Н.Н. Состояние Са-Р обмена как проявление метаболической адаптации новорожденных у матерей с ожирением // *Вопр. практич. педиатрии*. 2009. Т. 4. № 6. С. 27–31.
- Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость. М.: Наука, 1986.
- Левина С.Е. Формирование эндокринной системы в пренатальном развитии человека. М.: Медицина, 1976.
- Лиманский Н.Н. Взаимодействие кальцитонина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы при мышечной деятельности: Автореф. дис. канд. биол. наук. М.: МГПИ им. В.И. Ленина, 1981.
- Мишина Н.Ф. Влияние глюкокортикоидов на уровень кальция и кальцитониную активность плазмы крови при стрессе у неполовозрелых и взрослых крыс // В сб.: *Нейроэндокринные механизмы адаптации*. Ставрополь, 1980. С. 18–27.
- Мишина Н.Ф. Участие кальцитонина в развитии стресса в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 1981.
- Мосин В.И., Ягода А.В., Гроссман Б.Е. Содержание паратгормона, кальцитонина и циклического аденозинмонофосфата в крови при сахарном диабете // *Тер. арх.* 1980. Т. 52. № 8. С. 80–83.
- Москалев Ю.Н. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1986.
- Накоскин А.Н. Изменение состава костной ткани у людей пожилого возраста // *Клин. геронтол.* 2007. Т. 13. № 2. С. 24–26.
- Пирузян Л.А., Ковалев В.И., Лаврецкая Э.Ф. и др. Действие физиологически активных веществ на биологические мембраны. М.: Наука, 1974.
- Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986.
- Почкайло А.С., Жерносек В.Д. Минеральный обмен, гормональный гомеостаз и костный метаболизм в зависимости от состояния костной плотности у детей с хронической аллергической патологией // *Мед. журн.* 2009. № 3. С. 75–78.
- Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н. Современные подходы и организация питания у детей в возрасте от одного года до трех лет жизни // *Педиатрия*. 2010. Т. 89. № 4. С. 77–82.
- Романенко В.Д. Физиология кальциевого обмена. Киев: Наук. думка, 1975.
- Руководство по физиологии. Физиология эндокринной системы. Л.: Наука, 1979.
- Свешников А.А., Мосина А.Н., Ларионова Т.А. Возрастные изменения минеральной плотности проксимальной трети бедренной кости // *Гений ортопедии*. 2007. № 1. С. 94–99.

31. Смирнова Н.Н., Печиборщ А.З., Суковатый О.В. Нарушения Р-Са обмена у детей и подростков: Пособие для студентов старших курсов. СПб.: СПбГМУ, 2006.
32. Сміян І.С., Фурдела В.Б. Зависимость сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета от кальциевого гомеостаза у детей // Педиатр., акуш. та гін. 2003. № 5. С. 38–40.
33. Тайбулатов Н.И., Намазова А. С. Способы коррекции дефицита кальция у детей // Педиатр. фармакол. 2007. Т. 4. № 4. С. 54–57.
34. Шпаковский В.О. Остеопороз отстывает // Наука и техника. 2013. № 4. С. 6–8.
35. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. В кн.: Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: ЭЛБИ, 2001.
36. Ahlstrom T., Hagstrom E., Larsson A. et al. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (Pth) and the metabolic syndrome (MerS) in a community-based cohort of men and women // Clin. Endocr. 2009. Vol. 71. № 5. P. 673–678.
37. Anast C.S. Studies of calcium regulating hormones in newborn infants // In: 4 th Int. Symp. Helsinki, 1977. P. 31.
38. Anast C.S., Gardner D.W. Elevated circulating immunoreactive calcitonin in the magnesium-deficient normocalcemic rat // Endocrinology. 1985. Vol. 116. № 6. P. 2232–2235.
39. Austin L., Heath H. III. Calcitonin: physiology and pathophysiology // New Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. № 5. P. 269–278.
40. Bagnoli F., Sardelli S., Bruchi S. et al. La secrezione di calcitonina nel neonato in relazione alle modalità del parto // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1982. Vol. 58. № 24. P. 1616–1619.
41. Bergman L. Plasma calcium fractions during the first days of life with special reference to neonatal hypocalcaemia // Biol. Neonate. 1972. Vol. 20. № 5–6. P. 346–359.
42. Bergman L., Kjellmer J., Selstam V. Calcitonin and parathyroid hormone-relation to early neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers // Biol. Neonate. 1974. Vol. 24. № 1–2. P. 151–160.
43. Besnard P., Garel J.-M. Concentrations plasmatiques de calcitonina immunoreactive chez la Ratte au cours de la lactation // C.r. Acad. Sci. 1984. Ser. 3. Vol. 299. № 8. P. 311–314.
44. Betti M., Ceccatelli G., Belcari F. et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies // Gynec. Endocr. 2011. Vol. 27. № 4. P. 248–250.
45. Bucht E., Arver S., Sjoberg H.E., Low H. Heterogeneity of immunoreactive calcitonin in human milk // Acta endocr. (Kbh.). 1983. Vol. 103. № 4. P. 572–576.
46. Byyny R.L., Loverde M., Llotd S. et al. Cytosolic calcium and insulin resistance in elderly patients with essential hypertension // Amer. J. Hypertension. 1992. № 5. P. 459–464.
47. Cannarozzi D.B., Canale D.D., Donabedian R.K. Hypercalcitoninemia in infancy // Clin. Chimica Acta. 1976. Vol. 66. P. 387–392.
48. Catherwood B.D., Onishi T., Deftos L.J. Effect of estrogens and phosphorus depletion on plasma calcitonin in the rat // Calcified Tiss. Int. 1983. Vol. 35. № 45. P. 502–507.
49. Cecchetti M., Manente P., Plate A. et al. The endogenous secretion rate of calcitonin in man // Acta endocrinol. 1985. Vol. 109. Suppl. № 270. P. 119.
50. Cecchetti M., Tarquini B., Miolo M., Conte N. The endogenous secretion rate of human calcitonin in normal conditions // Biomed. Pharmacother. 1986. Vol. 40. № 1. P. 19–24.
51. Chiatou A., Boutroy S., Vilayphiou N. et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men. The STRAMBO study // Europ. J. Endocr. 2011. Vol. 165. № 1. P. 151–159.
52. Deftos L.J. Regulation of calcitonin secretion: Effects of species, age and sex // In: Horm. Control Calcium Metab. Proc. 7 Int. Conf. Calcium. Regul. Horm. (7 Parathyroid Conf.). Estes Park, Colo, Sept. 5–9, 1980. Amsterdam e.a. P. 260–270.
53. Deftos L.J., Watts E.G., Copp D.H., Potts J.T. A radioimmunoassay for salmon calcitonin // Endocrinology. 1974. Vol. 94. № 22. P. 155–160.
54. Druеke T.B. Donnees recentes sur le metabolisme phosphor-calcique chez le sujet age // Rev. fr. Diet. 1985. Vol. 29. № 113. P. 12.
55. Erdogan M.F., Gursoy A., Kulaksizoglu M. Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion // J. Endocr. Invest. 2006. Vol. 29. № 5. P. 771–775.
56. Fassino V., Romagnoli E., Erasomo E. et al. Seasonal variations of vitamin D and parathyroid hormone: Effects of age and sex. Tez. [6 Congresso nazionale della Societa italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro (SIOMMMS), Pisa. Nov. 22–25. 2006] // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2006. Vol. 3. № 3. P. 359–360.
57. Fry J.M., Curnow D.H., Gutteridge D.H., Retallack R.W. Effect of chronic parathyroidectomy on calcium metabolism in the lactating rat // J. Endocr. 1979. Vol. 82. № 3. P. 323–330.
58. Fujisawa Y., Kida K., Matsuda H. Role of change in vitamin D metabolism with age in calcium and phosphorus metabolism in normal human subjects // J. clin. Endocr. 1984. Vol. 59. № 4. P. 719–726.
59. Fujuta T. Calcium and aging // Calcified Tiss. Int. 1985. Vol. 37. № 1. P. 1–2.
60. Galan F., Campoy Balbontin F., Perez Cano R. et al. Is the extrathyroidal source of calcitonin during pregnancy? // Acta endocr. (Kbh.). 1984. Vol. 105. № 2. P. 266–270.
61. Garel J.-M., Barlet J.-P. Calcium metabolism in newborn animals: the interrelationship of calcium, magnesium and inorganic phosphorus in newborn rats, foals, lambs and calves // Pediat. Res. 1976. Vol. 10. № 8. P. 749–754.
62. Garel J.-M., Dumont C., Barlet J.-P., Care A.-D. Fetal-maternal plasma calcium relationships in rat and sheep // J. Physiol. (France). 1972. Vol. 64. № 4. P. 387–398.
63. Gerich J.E., Frankel B.J., Fanska R. et al. Calcium dependency of glucagons secretion from the in vitro perfused rat pancreas // Endocrinology. 1974. Vol. 94. P. 1381–1385.
64. Habener J.F. Pathogenesis of renal osteodystrophy — a role for calcitonin // Ann. Rev. Physiol. 1981. Vol. 43. P. 211–223.
65. Hagstrom E., Hellman P., Lundgren E. et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic — hyperinsulinaemic clamp in a community based cohort // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 2. P. 317–324.
66. Hargis G., Bowser E., Kukreja S. et al. Parathyroid hormone and calcitonin secretion. Responses of calcium and calcitonin to  $\beta$ -adrenergic,  $\alpha$ -adrenergic and parasympathetic influences // Horm. Control Calcium Metab. Proc. 7 Int. Conf. Calcium Regul. Horm. (7 Parathyroid Conf.) - Estes Park, Colo, Sept. 5–9, 1980. Amsterdam e.a. P. 344.
67. Jarzab B., Kokot F., Batdys A. Immunoreactive calcitonin content in fetal thyroid glands and in placenta of rats // Acta endocr. 1984. Vol. 105. № 4. P. 567–570.
68. Kanis J.A., Heynen G., Cundy T. et al. An estimate of the endogenous secretion rate of calcitonin in man // Clin. Sci. 1982. Vol. 63. № 2. P. 145–152.
69. Kumari S., Dash D. Melatonin elevates intracellular free calcium in human platelets by inositol 1,4,5-triphosphate independent mechanism // FEBS Lett. 2011. Vol. 585. № 14. P. 2345–2351.
70. Levy J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus: A new look on old disease // Endocrine. 1999. Vol. 10. № 1. P. 1–6.
71. Lieben L., Carmali G., Masuyama. Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone // Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab. 2011. Vol. 25. № 4. P. 561–572.
72. Majumdar V., Nagaraja D., Christofer R. Vitamin D status and metabolic syndrome in Asian Indians // Int. J. Obesity. 2011. Vol. 35. № 8. P. 1131–1134.
73. Mc Carty M.F. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance // Med. Hypotheses. 2006. Vol. 66. № 4. P. 824–831.
74. Mac Intyre I. The physiological actions of calcitonin // Triangle. 1983. Vol. 22. № 2–3. P. 69–74.

75. Nematy N., Raue F. Influence of gonadal hormones on the secretion and action of calcitonin in the rats // *Acta endocr.* 1984. Vol. 105 (Suppl.). № 264. P. 51.
76. Oliveira U.E.M., Ohe M.N., Santos R.O. et al. Analyses of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density followup of Brazilian patients with primary hypoparathyroidism // *Brazil. J. Med. Biol. Res.* 2007. Vol. 40. № 4. P. 519–526.
77. Peng T.-Ch., Garner S.C. Sex difference in serum calcitonin level in rats as related to Feeding, fasting and age // *Endocrinology.* 1980. Vol. 107. № 7. P. 289–293.
78. Raue F., Weise D., Beck Ch. The effect of magnesium on calcitonin secretion in rats // *Acta endocr.* 1985. Vol. 108 (Suppl.). № 267. P. 169–170.
79. Rebut-Bonneton C., Demignon J., Amor B., Miravet L. Effect of calcitonin in pregnant rats on bone resorption in fetuses // *J. Endocr.* 1983. Vol. 99. № 3. P. 347–353.
80. Reynolds W.A., Pitkin R.M., Williams G.A. et al. Calcitonin responsiveness in the primate fetus // *J. clin. Endocr. Metab.* 1980. Vol. 51. № 3. P. 595–598.
81. Roof B.S., Pill C.F., Hansen J., Fudenberg H.H. Serum parathyroid hormone levels and serum calcium levels from birth to senescence // *Mech. Ageing Dev.* 1976. Vol. 5. № 4. P. 289–304.
82. Saltevo J., Niskanen L., Kautiainen H. et al. Serum calcitonin level is associated with metabolic syndrome in the general population. FIN-DGD study // *Europ. J. Endocr.* 2011. Vol. 165. № 3. P. 429–434.
83. Shainkin-Kerstenbaum R., Zunkenstein B., Conforti A. et al. Serum calcitonin and blood mineral interrelationships in normal children aged six to twelve years // *Pediat. Res.* 1977. Vol. 11. № 2. P. 112–116.
84. Stevenson J.C., Hillyard C.I., Mac Intyre L. et al. A physiological role for calcitonin: Protection of the maternal skeleton // *Lancet.* 1979. № 8146. P. 769–770.
85. Stevenson J.C., Hillyard C.J., Mac Intyre L. et al. Regulation of calcitonin and parathyroid hormone secretion by oestrogens // *Maturitas.* 1982. Vol. 4. № 1. P. 1–7.
86. Topping O., Bucht E., Sjoberg H.E. Plasma calcitonin response to a calcium clamp. Influence of sex and age // *Hormone Metab. Res.* 1985. Vol. 17. № 10. P. 536–539.
87. Toverud S.U., Harper C., Munson P.L. Calcium metabolism during lactation: Enhanced effects of thyrocalcitonin // *Endocrinology.* 1976. Vol. 99. № 2. P. 371–378.
88. Vaincel M., Manderlier Th., Cortilain I., Vis H.L. Study of the secondary hyperparathyroidism in vitamin D deficiency rickets. Aspects of mineral metabolism // *Bioimed. Exp.* 1974. Vol. 21. № 9. P. 368–371.
89. Vora N.M., Williams G.A., Hargis G.K. et al. Comparative effect of calcium and the adrenergic system on calcitonin secretion in man // *J. clin. Endocr. Metab.* 1978. Vol. 46. № 4. P. 567–571.
90. Wang W., Lewin E., Olgaard K. Rate-dependency of calcitonin secretion in response to increased plasma Ca<sup>2+</sup> // *Europ. J. clin. Invest.* 2002. Vol. 32. № 9. P. 669–673.
91. Watney P.J.M., Rudd B.T. Calcium metabolism in pregnancy and in the newborn // *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Common.* 1974. Vol. 81. № 3. P. 210–219.
92. Wu-Wong J.R. Vitamin D and Your Body: Why does vitamin D matter? Bentham e-Books. 2012. Vol. 1. doi: 10.2174/97816080508331120101.
93. Zabel M. Parafollicular cells of the rat thyroid gland after treatment with vitamin D // *Acta anat.* 1984. Vol. 118. № 1. P. 18–22.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 62–71

S. S. Moisa<sup>1</sup>, A. D. Nozdrachev<sup>2</sup>

#### THE PECULIARITIES OF CALCIUM METABOLISM REGULATION IN DIFFERENT PERIODS OF GROWTH AND DEVELOPMENT

<sup>1</sup> State Scientific Center of Russian Federation, Institute of Biomedical Problems of RAS,  
76a Khoroshevskoe shosse, Moscow 123007; e-mail: butalana07@list.ru; <sup>2</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology  
of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034

The review contains literature data about calcium metabolism regulation in different periods of growth and development. The analyses of retrospective and current sources of information about the regulation of calcium homeostasis under the theory of functional systems, the regulation of calcium metabolism in prenatal and postnatal periods of the development, the significance of calcium metabolism disturbances in the development of pathological conditions were showed.

**Key words:** calcium metabolism, regulation of calcium metabolism, calcium metabolism disturbances, periods of growth and development

*А. И. Божков, В. И. Сидоров, Н. И. Кургузова, В. Л. Длубовская*

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ УСИЛИВАЕТ ЭФФЕКТ ГОРМЕЗИСА К ИОНАМ МЕДИ И ИМЕЕТ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЙ ХАРАКТЕР

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, 61022 Харьков, пл. Свободы, 4;  
e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

Исследована способность молодых и старых крыс проявлять эффект гормезиса к летальным дозам серно-кислой меди и возможность сохранения индуцированного «адаптивного» паттерна распределения ионов меди после перевода этих животных в стандартные условия содержания, то есть сохранение метаболической памяти. Обнаружено, что предварительное введение животным малых доз серно-кислой меди (1 мг на 100 г массы — 33% от летальной дозы) обеспечивало формирование у них устойчивости к летальным дозам (3 мг на 100 г), то есть проявлялся эффект гормезиса. Гормезисный эффект зависел от числа предварительных введений малых доз серно-кислой меди, и эта зависимость имела S-образный характер. Защитный эффект увеличивался с одного до трех предварительных введений серно-кислой меди, а с четырех введений и более он уменьшался. Показано, что определяющую роль во внутриклеточном паттерне играют медесвязывающие белки (МСБ), это термостабильные белки цитозоля с ММ 12 кДа. Сформировавшийся «адаптивный» паттерн внутриклеточного распределения ионов меди может воспроизводиться, по крайней мере, не менее чем через месяц, то есть имеет место пролонгированно усиливающийся гормезисный эффект, что может объясняться сформировавшейся метаболической памятью. Внутриклеточный паттерн распределения ионов меди имел возрастзависимый характер, возрастные различия были выявлены и в гормезисном эффекте, индуцированном ионами меди, который проявляется в увеличении связывающей способности МСБ у старых животных при более высоком содержании у них ионов меди в митохондриях и микросомах по сравнению с молодыми животными.

**Ключевые слова:** старение, гормезис, паттерн распределения ионов меди

О процессах старения чаще всего мы судим по проявлению тех или иных различий между старыми и молодыми организмами на физиологическом или биохимическом уровне. При этом выявленные сравнительные различия интерпретируются как возрастзависимые снижения адаптационного потенциала, бионадежности, нарушение процессов регуляции и увеличение вероятности наступления

смерти [1, 8, 16, 19, 21]. Нет сомнений, подобная интерпретация совершенно обоснована. Однако остается без внимания вопрос — почему с возрастом изменяются именно эти процессы регуляции метаболизма, почему у разных индивидуумов и видов это происходит в разные периоды онтогенеза? Или, другими словами, в чем причина возрастзависимых изменений и невероятно широкой индивидуальной и видовой вариабельности продолжительности жизни?

Ранее была высказана гипотеза, что старение — это неспецифический интегральный процесс, который реализуется как следствие формирования эпигенетической — метаболической памяти в результате непрерывного процесса адаптации к эндо- и экзогенным факторам [4, 11]. Накопленный «адаптивный опыт—метаболическая память», с одной стороны, минимизирует предстоящие адаптивные процессы, а с другой — сужает дальнейший стратегический выбор и приводит к формированию порочных кругов метаболизма [4].

Проверка этой гипотезы имеет значение в исследовании не только индивидуальной «судьбы» онтогенеза, но и понимания причин возрастного снижения надежности функционирования стареющего организма, чему и посвящена настоящая работа.

Для проверки гипотезы формирования метаболической памяти нами была разработана экспериментальная модель, которая позволяет сформировать устойчивость организма к летальным дозам серно-кислой меди [10]. Исследуя индуцированную устойчивость к ионам меди у молодых и старых животных, то есть их «адаптивный опыт», можно определить время его сохранения, то есть метаболическую память.

В связи с этим, в настоящей работе определяли: 1) способность молодых и старых животных адаптироваться к летальным дозам ионов меди после предварительных многократных последовательных введений серно-кислой меди; 2) способ-

ность молодых и старых животных формировать «адаптивный» внутриклеточный паттерн распределения ионов меди и роль в этом белков, специфически связывающих ионы меди; 3) время сохранения (формирование метаболической памяти) в виде «адаптивного» паттерна внутриклеточного распределения ионов меди после перевода животных в стандартные условия содержания, то есть формирование метаболической памяти к многократным введениям ионов меди в организм у молодых и старых животных.

## Материалы и методы

### Схемы экспериментов

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии *Wistar* 3- и 20-месячного возраста. В первой серии экспериментов на 40 трехмесячных самцах определяли летальную дозу серно-кислой меди. Для этого экспериментальным животным внутрибрюшинно вводили свежеприготовленный водный раствор серно-кислой меди, который готовили на 0,9% *NaCl*, и определяли время наступления гибели животных.

В дальнейшем использовали разные схемы введения серно-кислой меди, однократное введение 1 мг на 100 г массы и многократные последовательные введения по 1 мг на 100 г по схеме 1+1+1. Спустя 30 дней (в это время их содержали в стандартных условиях вивария) этим же животным вновь вводили серно-кислую медь по той же схеме 1+1+1 с 48-часовым интервалом между введениями, то есть повторное введение. Через 24 ч их забивали с соблюдением требований по биоэтике. В течение всего эксперимента животных содержали в индивидуальных клетках.

### Метод определения внутриклеточного паттерна ионов меди

Для этого экспериментальным животным вводили серно-кислую медь по одной из описанных выше схем, животных усыпляли эфиром с соблюдением международной конвенции по биоэтике и извлекали печень. Клетки печени фракционировали дифференциальным центрифугированием и получали ядра, митохондрии, фракции микросом, цитозоля и медесвязывающие белки [7].

Печень перфузировали 0,9% *NaCl* и делили на две части. Одну часть гомогенизировали в 0,01М трис-*HCl* буфере *pH* 7,4 и использовали для получения цитозоля и выделения термостабильных белков цитозоля (ТБЦ) и медесвязываю-

щих белков (МСБ). Для этого гомогенат центрифугировали при 100 000 g 60 мин. Надосадочную жидкость — цитозоль подвергали термообработке при 80 °С 3 мин и оставляли на ночь в холодильнике. Затем центрифугировали при 3000 g 10 мин, осадок удаляли, надосадочная жидкость содержала термостабильную фракцию белков цитозоля (ТБЦ).

### Выделение медесвязывающих белков

Очистку МСБ осуществляли из фракции ТБЦ, для этого использовали колонку с сефадексом G-75, уравновешенную фосфатным буфером *pH* 7,4. Длина колонки — 20 см, ширина — 1,6 см. На колонку наносили 3 мл образца ТБЦ с концентрацией белка 1 мг/мл, затем элюировали тем же буфером, объем собираемых фракций — 4 мл. Элюирование проводили объемом буфера, равным объему колонки. Во всех фракциях определяли содержание ионов меди и белка. Фракции, содержащие медь, собирали, концентрировали на роторном испарителе до объема 1,5 мл, повторно наносили на колонку, элюировали в тех же условиях и определяли в полученных фракциях количество ионов меди и белка.

На следующем этапе хроматографическую фракцию белков, связывающую ионы меди, разделяли методом электрофореза, используя градиентный ПААГ (7–24%) по известному методу [6]. После окрашивания фракций Кумасси R-250 проводили денситометрию и определяли процентное содержание каждой из полученных фракций.

Другую часть печени гомогенизировали в 0,25 М сахарозе и использовали для выделения митохондрий, микросом и общего цитозоля [7]. Для этого гомогенат печени центрифугировали при 3 000 g 10 мин, надосадочную жидкость собирали и центрифугировали при 10 000 g 15 мин, в осадке — митохондрии. Надосадочную жидкость центрифугировали при 100 000 g 60 мин, в осадке — микросомы. Надосадочную жидкость использовали как цитозоль.

Во всех получаемых фракциях определяли содержание ионов меди и белка. Для этого экстрагировали липиды из полученных фракций смесью хлороформ/метанол 1:2, [9] затем определяли в экстракте количество белка по Лоури и ионов меди методом атомно-абсорбционной спектроскопии (SELMI C-600, Украина). Содержание ионов меди рассчитывали на 1 мг белка соответствующих фракций.

Все эксперименты повторяли не менее 3–5 раз, полученные значения усредняли и рассчитывали стандартное отклонение и достоверные различия между вариантами [5].

## Результаты и обсуждение

### Формирование устойчивости к летальным дозам серно-кислой меди у молодых и старых животных

Определение токсичной дозы серно-кислой меди было проведено на 40 крысах самцах линии Wistar 3–4-месячного возраста. Однократное внутрибрюшное введение серно-кислой меди в дозе 3 мг на 100 г массы тела приводило к гибели всех экспериментальных животных спустя 1,5–2 ч после введения (рис. 1, кривая 1). Следовательно, доза 3 мг на 100 г была летальной для крыс.

Необходимо отметить, что летальная доза серно-кислой меди для животных проявлялась в узком диапазоне концентрации. Так, доза 1 мг на 100 г не вызывала острого токсического эффекта. В этих случаях экспериментальные животные (40 крыс) выживали, и их продолжительность жизни достоверно не отличалась от контрольных животных.

Для проверки возможности формирования эффекта гормезиса, то есть относительного увеличения индивидуальной устойчивости организма к ле-

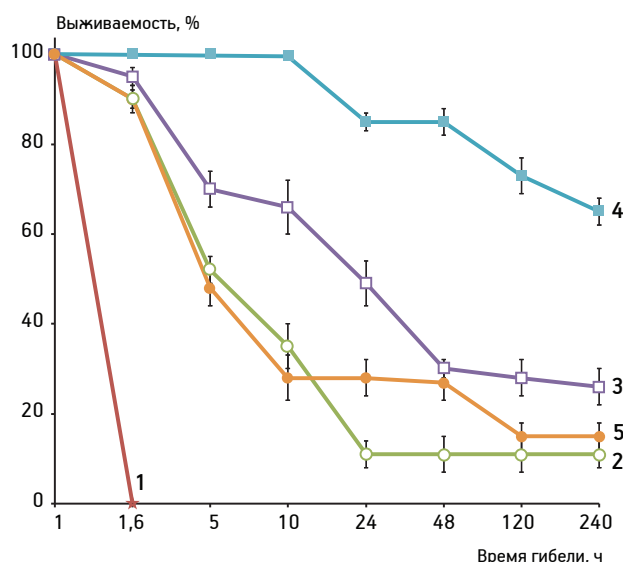


Рис. 1. Выживаемость 3–5-месячных крыс после однократного внутрибрюшинного введения серно-кислой меди в дозе 3 мг на 100 г массы тела (1); после многократных предварительных введений серно-кислой меди в дозе 1 мг на 100 г и финального введения 3 мг на 100 г (2 — одно введение, 3 — два введения, 4 — четыре введения, 5 — шесть введений)

тальным дозам после предварительного введения им малых доз серно-кислой меди, была использована специальная схема введения серно-кислой меди. Экспериментальным животным предварительно вводили однократно или многократно дозу (1 мг на 100 г), что составляло 33 % от летальной, а спустя 48 ч этим же животным вводили летальную дозу (3 мг на 100 г) и определяли время гибели этих животных.

Было обнаружено, что если животные получали дозу 1 мг на 100 г, а спустя 48 ч — 3 мг на 100 г, то гибель 50 % животных наступала только через 5 ч, 30 % животных — через 10 ч, остальные выживали (см. рис. 1, кривая 2).

Эффект гормезиса значительно увеличивался, если до введения летальной дозы серно-кислой меди животным дважды вводили дозу 1 мг на 100 г с интервалом между введениями 48 ч. В этом случае выживало не менее 30 % экспериментальных животных, а гибель части животных наступала значительно позже по сравнению с животными, получавшими сразу летальную дозу (см. рис. 1, кривая 3).

В случае, когда животным предварительно вводили дозу 1 мг на 100 г последовательно 3 раза с интервалом 48 ч и после этого им же вводили летальную дозу, то 70 % всех животных выживало (в каждом из этих экспериментов было использовано по 40 крыс), см. рис. 1, кривая 4. Необходимо отметить, что в этом случае гибель части животных после введения летальной дозы серно-кислой меди наступала гораздо позже — спустя 15–24 ч после введения летальной дозы, а не через 1 ч, как при первичном введении только летальной дозы (см. рис. 1, кривая 4). Это указывает на то, что в этих случаях гибель экспериментальных животных могла быть вызвана другими причинами по сравнению с острым отравлением, как при летальной дозе серно-кислой меди.

Увеличение числа предварительных введений нетоксичных доз (1 мг на 100 г) до шести с тем же 48-часовым интервалом между введениями и последующим введением этим же животным летальных доз не увеличивало эффект устойчивости, а, напротив, снижало его по сравнению с тремя последовательными введениями 1 мг на 100 г (см. рис. 1, кривая 5).

Следовательно, предварительное введение малых доз (1 мг на 100 г) серно-кислой меди формирует эффект гормезиса к летальной дозе этого токсиканта. Проявление эффекта гормезиса зависит от числа предварительных инъекций серно-

кислой меди. Эта зависимость имела S-образный характер, то есть увеличивалась от одной до трех инъекций и резко снижалось при шести введениях.

Такой дозозависимый характер эффекта гормона может объясняться проявлением кумулятивного эффекта для серно-кислой меди при интервале между инъекциями 48 ч.

В следующей серии экспериментов определяли время наступления гибели экспериментальных животных после введения летальной дозы для молодых (3 мес) и старых (20–24 мес) крыс. Было обнаружено, что если время гибели молодых животных в среднем составляло  $83 \pm 5$  мин после введения летальной дозы серно-кислой меди, то старые животные погибали уже через  $25 \pm 6$  мин, то есть в 2–3 раза быстрее по сравнению с молодыми (рис. 2, I). Следовательно, старые животные менее устойчивы к токсичным дозам серно-кислой меди по сравнению с молодыми, если ее вводить в расчете на единицу массы животного.

Столь большие различия в детоксикационной функции печени на фоне токсичных доз серно-кислой меди могут указывать на то, что печень старых животных связывает большее количество ионов меди по сравнению с молодыми животными. Для проверки этого предположения определяли содержание ионов меди в разных компартментах клеток печени спустя 12 ч после трех последо-

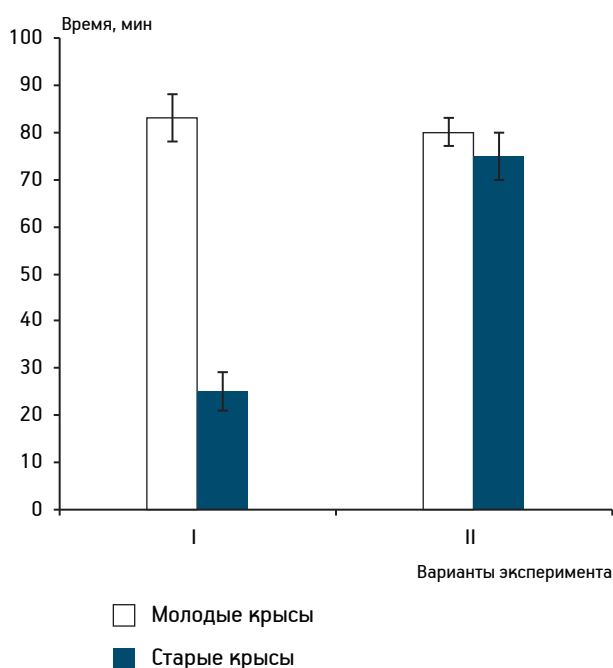


Рис. 2. Время наступления гибели молодых и старых крыс после введения 3 мг на 100 г массы тела животного серно-кислой меди (I) и после введения серно-кислой меди из расчета на 1 г массы печени (II)

тельных введений серно-кислой меди в дозе 1 мг на 100 г массы животного.

#### Особенности внутриклеточного паттерна распределения ионов меди у молодых и старых животных

Если в клеточных ядрах и фракции микросом содержание ионов меди у старых животных достоверно не отличалось от молодых, то в митохондриях старых оно было почти в 2 раза больше, а во фракции ТБЦ, в состав которой входят металлопротеины и другие медесвязывающие белки, — в 2,6 раза больше (рис. 3).

Если сравнить общее количество ионов меди в исследованных фракциях клеток печени, то у старых животных ее количество было в 2 раза больше по сравнению с молодыми животными. Старые животные отличались как по количеству, так и по характеру внутриклеточного распределения ионов меди. Более выраженный токсический эффект серно-кислой меди у старых животных может быть связан с тем, что с возрастом изменяется соотношение масса тела/масса печени и, как следствие, увеличивается «нагрузка» ксенобиотиков для старых животных при введении серно-кислой меди в расчете на массу животного.

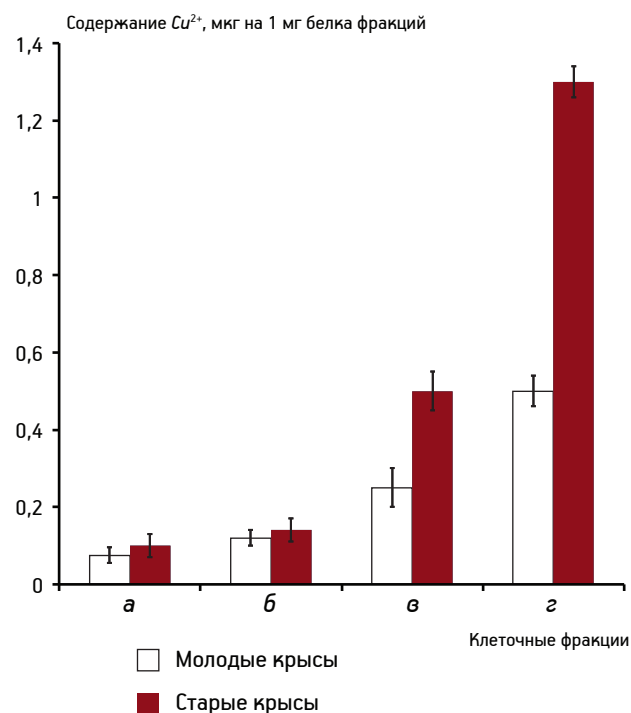


Рис. 3. Содержание ионов меди в ядрах (а), микросомах (б), митохондриях (в) и термостабильных белках цитозоля (г) клеток печени молодых и старых крыс после трех последовательных введений серно-кислой меди в дозе 1 мг на 100 г массы тела каждые 48 ч; последнее введение — за 12 ч до забоя

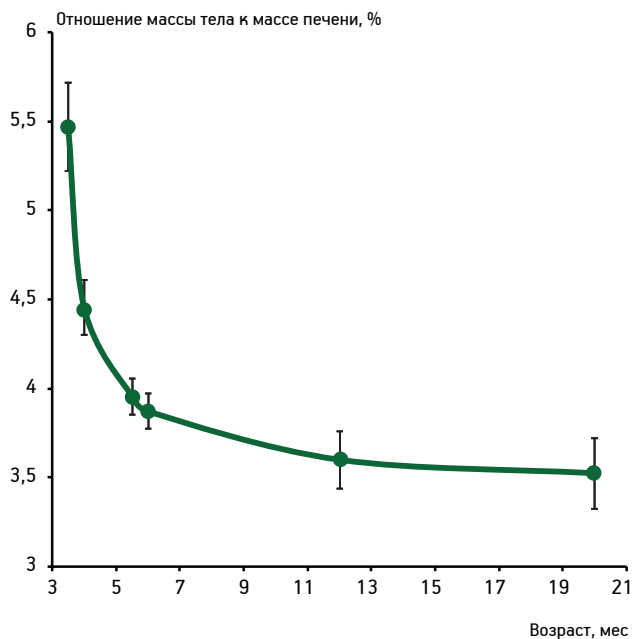


Рис. 4. Возрастная динамика относительной массы печени крыс

Для решения этого вопроса на большом числе экспериментальных животных (не менее 50) определяли онтогенетические изменения соотношений массы тела и массы печени. Так, если у трехмесячных крыс отношение массы тела к массе печени составляло 5,5, то у четырехмесячных — 4,5, у шестимесячных — меньше 4, в дальнейшем этот показатель медленно уменьшался (рис. 4).

Можно утверждать, что большая токсичность серно-кислой меди для старых животных связана с тем, что при введении ксенобиотиков в расчете на массу тела старые животные получали большую дозу серно-кислой меди на единицу массы печени. Если рассчитывать дозы серно-кислой меди на единицу массы печени, то при введении 1 мг на 100 г массы тела молодым, старым необходимо вводить 0,57 мг на 100 г массы тела, то есть почти в 2 раза меньше, что и объясняет большее количество меди в печени у них и, следовательно, токсичность.

В пользу этого свидетельствуют экспериментальные данные по проявлению токсичности у ста-

рых и молодых животных после введения серно-кислой меди в расчете на 1 г массы печени (см. рис. 2, II).

Следовательно, возрастзависимые различия в устойчивости к токсикантам обусловлены не угнетением с возрастом антитоксической функции печени, а, скорее, относительным отставанием роста печени от роста массы тела у старых животных. Для корректной оценки функциональных или адаптивных возможностей в онтогенезе необходимо вводить ксенобиотики в расчете на единицу массы печени, если метаболизм их осуществляется в этом органе.

#### Медесвязывающие белки и внутриклеточный паттерн распределения ионов меди

Фракция ТБЦ связывала в 5 раз больше ионов меди в системе *in vivo* по сравнению с общими белками цитозоля (табл. 1). Это указывает на то, что в ее состав входят белки, обладающие большим сродством к ионам меди по сравнению с остальными белками цитозоля. В свою очередь, ТБЦ хроматографически разделяются на три фракции, при этом ионы меди содержатся в первой и второй фракциях, а в третьей они отсутствуют (рис. 5). Основная часть ионов меди локализована во второй фракции ТБЦ. Она имела молекулярную массу около 12 кДа, которую определили методом электрофореза в ПААГе (см. рис. 5, в) и которая была названа фракцией МСБ. В ней содержалось в 27 раз больше ионов меди по сравнению с белками цитозоля (см. табл. 1). Можно полагать, что МСБ принимают участие в депонировании и формировании специфического внутриклеточного паттерна ионов меди и, тем самым, обеспечивают индуцированную устойчивость организма к высоким дозам серно-кислой меди.

Так как ионы меди являются эссенциальным элементом, то они должны присутствовать в клетке и контрольных животных. Определение естественного, или контрольного, внутриклеточного паттерна ионов меди показало, что с 1 мг МСБ связано

Таблица 1

Содержание ионов меди (мкг ионов  $Cu^{2+}$  на 1 мг белка) во фракциях белков общего цитозоля, фракции термостабильных белков цитозоля и медесвязывающих белков, выделенных из печени трехмесячных животных, получавших серно-кислую медь по схеме 1+1+1

Фракция	Содержание ионов меди, мкг/мг белка
Общие белки цитозоля	0,27±0,02
Термостабильная белковая фракция	1,40±0,18
Медесвязывающие белки	7,31±1,54

Примечание. Содержание ионов меди определяли через 24 ч после последнего введения

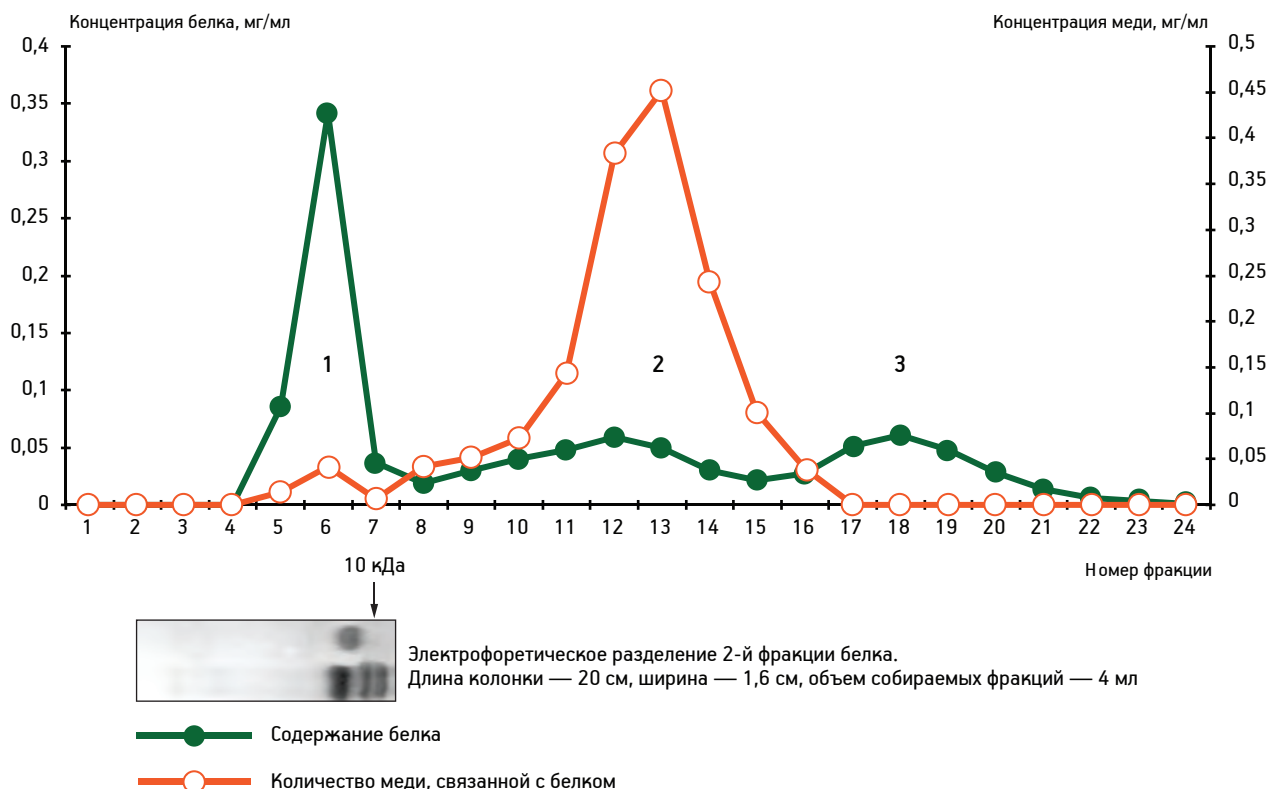


Рис. 5. Фракционирование термостабильных белков цитозоля на колонке с сефадексом G-75. Фракции белков — 1, 2 и 3

0,616 мкг  $Cu^{2+}$ , а с белками цитозоля, микросом и митохондрий — по 0,05 мкг, то есть МСБ содержали в 15 раз больше  $Cu^{2+}$  по сравнению с другими компартментами клетки (табл. 2).

Если этим животным трижды ввести малые дозы серно-кислой меди, то медь связывается со всеми компартментами, однако больше всего ее в МСБ — 5,3 мкг на 1 мг. Однако содержание меди увеличивалось также и в цитозоле в 8,7 раза, в микросомах — в 20 раз, а в митохондриях — в 2,2 раза (см. табл. 2).

Следовательно, при введении серно-кислой меди по схеме 1+1+1 мг на 100 г формируется

новый паттерн внутриклеточного распределения ионов меди. При этом МСБ хотя и связывали значительно большее количество ионов меди по сравнению с другими исследованными компартментами клетки, это не обеспечивало «защиту» этих компартментов от токсического действия ионов меди.

Мы полагаем, что многократные последовательные введения ионов меди формируют адаптивный паттерн распределения ионов меди в клетках печени и других органов. Последующее введение летальных доз может обеспечивать сохранение (формирование памяти) этого индуцированного

Таблица 2

Количество связанных ионов  $Cu^{2+}$  (мкг  $Cu^{2+}$  на 1 мг белка) с МСБ, белками цитозоля, микросом и митохондрий молодых и старых крыс, которым вводили серно-кислую медь по разным схемам

Схема введения	МСБ	Цитозоль	Микросомы	Митохондрии
Контрольная группа (базовый уровень) молодые/старые	0,616±0,165	0,048±0,017	0,048±0,02	0,037±0,006
	0,641±0,15	0,060±0,015	0,034±0,02	0,046±0,05
Первое введение по схеме 1+1+1 на 100 г	5,34±3,33	0,42±0,25	1,01±0,28	0,84±0,47
Содержание $Cu^{2+}$ спустя 1 мес после введения по схеме 1+1+1 на 100 г	0,634±0,12	0,039±0,013	0,052±0,009	0,044±0,008
	0,695±0,10	0,034±0,012	0,040±0,008	0,037±0,009
Второе введение по схеме 1+1+1 на 100 г спустя 1 мес после первого введения	15,35±0,91	0,205±0,08	0,252±0,083	0,475±0,070
	30,00±0,85	0,877±0,09	0,609±0,098	1,764±0,10

Примечание. В числителе — значения для молодых животных, в знаменателе — для старых

паттерна и, как результат, формировать устойчивость к последующим летальным дозам токсиканта.

***Возрастные особенности паттерна метаболической памяти внутриклеточного характера распределения ионов меди***

Для решения вопроса о влиянии временного интервала между введениями серно-кислой меди на характер паттерна внутриклеточного распределения ионов меди и способности метаболической системы сохранять индуцированные паттерны распределения, молодым и старым животным вводили серно-кислую медь по схеме 1+1+1 мг на 100 г массы животного, а спустя 1 мес вновь повторяли ту же схему введений и определяли распределение ионов меди по разным компартментам клеток печени.

Было обнаружено, что спустя месяц после введения экспериментальным животным серно-кислой меди по схеме 1+1+1 мг на 100 г массы тела, ионы меди полностью выводились из всех компартментов печени, и ее содержание в исследуемых фракциях полностью совпадало с контрольным (базовым) уровнем как у молодых, так и у старых животных (см. табл. 2).

В том случае, если экспериментальным животным спустя месяц после первой серии экспериментов вновь вводили серно-кислую медь по той же схеме 1+1+1 мг на 100 г, то у этих животных формировался еще более выраженный «адаптивный» паттерн распределения ионов меди в клетках печени.

Так, МСБ печени молодых крыс связывали до 15 мг  $Cu^{2+}$  на 1 мг, при этом у них содержание  $Cu^{2+}$  во фракции цитозоля, микросом и митохондрий было в 2,1; 4,3; 1,7 раза меньше по сравнению с первым введением серно-кислой меди по схеме 1+1+1 на 100 г (см. табл. 2).

Следовательно, повторное многократное введение серно-кислой меди молодым животным спустя месяц после первого введения сопровождалось увеличением степени связывания  $Cu^{2+}$  с МСБ в 2,9 раза со значительным уменьшением ее содержания в других компартментах клетки, то есть имело место формирование адаптивного паттерна распределения, что сопровождалось усилением гормезисного эффекта.

Определение содержания ионов меди в компартментах клеток печени старых животных показало, что с МСБ у них связывалось «рекордно» большее количество ионов меди — 30 мкг  $Cu^{2+}$  на 1 мг, что было в 2 раза больше по сравнению с молодыми и

в 43 раза больше контрольного уровня. Вместе с тем, содержание ионов меди в митохондриях и микросомах старых животных было больше по сравнению с молодыми в 3,7 и 2,4 раза, соответственно (см. табл. 2).

Эти результаты указывают на то, что повторное введение меди старым животным в расчете на массу тела, а не печени, сопровождалось значительным увеличением связывающей способности МСБ, однако это не обеспечивало необходимую защиту других компонентов клетки, микросом, митохондрий и белков цитозоля из-за большей нагрузки на печень по сравнению с молодыми животными.

Результаты настоящей работы могут быть сведены к нескольким общим положениям.

Предварительное последовательное введение животным серно-кислой меди в дозах, составляющих 33 % от летальной (малые дозы), формировало у них устойчивость к летальным дозам, то есть проявлялся гормезисный эффект к ионам меди. Гормезисный эффект зависел от числа предварительных введений, и эта зависимость имела S-образный характер. Он увеличивался от одного до трех последовательных предварительных введений и уменьшался, если животные получали от 3 до 6 предварительных введений малых доз.

Токсический эффект к серно-кислой меди проявлялся в большей степени у старых животных по сравнению с молодыми в том случае, если токсикант вводили из расчета на единицу массы тела, но не на массу печени. При введении им токсиканта на единицу массы печени он не отличался от молодых.

Проявление гормезисного эффекта к ионам меди зависит от внутриклеточного паттерна распределения ионов меди, ведущую роль в котором играют МСБ с ММ 12 кДа.

Повторное введение малых доз серно-кислой меди спустя месяц после первого введения малых доз сопровождалось значительным увеличением количества ионов меди, связанной со специфическими МСБ, при этом выявлялся возрастзависимый паттерн внутриклеточного распределения ионов меди в клетках печени.

На первый взгляд, полученные результаты подтверждают одно из основных положений современной парадигмы геронтологии — снижение адаптивных возможностей (потенциала) к токсическому действию ионов меди с возрастом. По имеющимся данным, в онтогенезе снижается регенерационная способность тканей организма [15, 18], устойчивость к инфекциям [14], к разным

видам радиации [17] и токсичным соединениям [20, 22]. Ранее нами была изучена регенерационная способность печени после частичной гепатэктомии у молодых и старых животных и показано, что с возрастом изменяется стратегия адаптации, и компенсаторные процессы у молодых и старых животных обеспечиваются разными механизмами [2, 3].

В настоящей работе на большом количестве животных показано, что с возрастом уменьшается относительная масса печени. При введении молодым и старым животным дозы ксенобиотиков в расчете на единицу массы тела они получают не одинаковые с молодыми животными, а большие дозы — как минимум на 40 %. Следовательно, такой часто используемый подход в сравнительных исследованиях не всегда обоснован. И, следовательно, утверждать, что старые животные менее устойчивы, некорректно, старые животные используют другие стратегии адаптации. Необходимо понять, почему?

Можно полагать, что одним из важнейших факторов, определяющих различия ответных реакций молодых и старых животных на одинаковые экспериментальные воздействия, а следовательно, и на выбор разных стратегий адаптации, является метаболическая память, которая индуцируется биохимической преадаптацией.

Метаболическая память может быть реализованной благодаря наличию альтернативных метаболических путей [12, 13]. Под метаболической памятью мы понимаем длительное сохранение одного

из выбранных организмом метаболических вариантов адаптивного решения. В нашей модели ионы меди могут распределяться в клетке по-разному в зависимости от дозы, возраста и других неучтенных функциональных нагрузок. В том случае, если в организм вводится летальная доза, то ионы меди связываются в больших количествах с клеточными ядрами, мембранами эндоплазматического ретикулума, митохондриями, и это сопровождается ингибированием жизненно важных процессов.

В том же случае, если в организм вводятся последовательно малые дозы, то реализуется альтернативный адаптивный паттерн внутриклеточного распределения с преобладанием связывания ионов меди со специфическим МСБ, что снижает летальный исход и формирует резистентность к последующему введению летальной дозы (рис. 6).

Однако если молодым и старым животным ввести серно-кислую медь в расчете на массу тела, то выявляется возрастзависимый характер внутриклеточного паттерна распределения. Так, наряду с большим количеством ионов меди в МСБ, у них достаточно много по сравнению с молодыми животными связывается ионов меди с митохондриями и микросомами (см. рис. 6), что и позволяет объяснить их меньшую устойчивость к токсиканту.

Можно полагать, что если длительное время в клетке будет функционировать индуцированный альтернативный вариант внутриклеточного распределения ионов меди, то он станет «базовым», так как на него будут «замкнуты» и другие метаболические системы, то есть формируется специфический са-

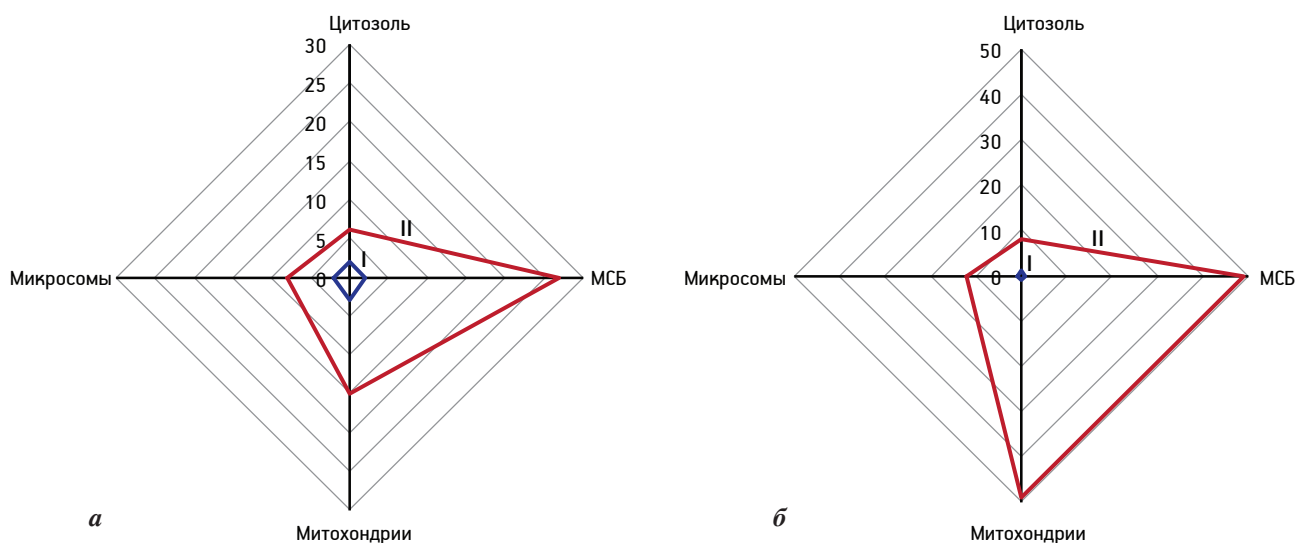


Рис. 6. Внутриклеточный паттерн распределения ионов меди у молодых (а) и старых (б) животных, в контрольной группе (I), спустя месяц после формирования адаптивного паттерна повторным введением серно-кислой меди (II); МСБ — медьсвязывающие белки

моподдерживающийся эпигенотип, который будет сохраняться до нового стресс-состояния. В пользу этого свидетельствует сохранение индуцированно-го паттерна внутриклеточного распределения ионов меди спустя месяц после первого введения, и даже значительного увеличения количества ионов меди, связанного со специфическими МСБ, что проявляется в усилении гормезисного эффекта (см. рис. 6). Полученные результаты подтверждают роль метаболической памяти в формировании гормезисного эффекта и выбора разных стратегий адаптации у молодых и старых животных.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Божков А.И., Малеев В.А. Снижается ли способность печени к регенерации с возрастом? Динамика функциональной активности митохондрий в процессе регенерации печени // Успехи геронтол. 2004. Вып. 13. С. 58–65.
3. Божков А.И., Длубовская В.Л., Малеев В.А., и др. Сдерживающая рост диета вызывает различные стратегии адаптации организма молодых и взрослых животных // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 36–43.
4. Божков А.И., Никитченко Ю.В., Сидоров В.И. и др. Гормезисная модель метаболической памяти и возможности регуляции темпов старения // Пробл. старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 3. С. 245–254.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика М.: Практика, 1998.
6. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и центрифугирование. М.: Наука, 1981.
7. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. М.: МЦНМО, 2002.
8. Хейфлик А. Как и почему мы стареем? Советы специалиста. М.: Вече, 1993.
9. Bozhkov A. I., Menzhanova N. G. Calorie restricted diet induce alternative Pathways of lipid metabolism for support of proliferative processes in regenerating liver // Adv. Geront. 2009. Vol. 3. № 3. P. 440–447.
10. Bozhkov A., Padalko V., Dlubovskaya V., Menzhanova N. Resistance to heavy metal toxicity in organisms under chronic exposure // Indian J. Exp. Biol. 2010. Vol. 48. P. 679–696.
11. Bozhkov A. I., Dlubovskaya V. L., Dmitriev Yu. V. et al. Supposed Role of «Metabolic Memory» in Formation of Response Reaction to Stress Factors in Young and Adult Organisms // Adv. Geront. 2011. Vol. 1. No 1. P. 63–71.
12. Fulda S. Alternative Cell Death Pathways and Cell Metabolism // Int. J. Cell Biol. Vol. 2013 (2013). Article ID 463637.
13. Gomez-Garcia M. R., Davison M., Blain-Hartnung M., et al. Alternative pathways for phosphonate metabolism in thermophilic cyanobacteria from microbial mats // ISME J. 2011. Vol. 5. P. 141–149.
14. Hakim F. T., Flomerfelt F. A., Boyiadzis M., Gress R. E. Aging, immunity and cancer // Curr. Opin Immunol. 2004. Vol. 16. № 2. P. 151–156.
15. Kirkwood T. B. L., Austad S. N. Why do we age? // Nature. 2000. 408. P. 233–238. doi:10.1038/35041682
16. Koltover V. K. Antioxidant biomedicine: from free radical chemistry to systems biology mechanisms // Rus. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. № 1. P. 37–42.
17. Richardson R. B. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea // AGING. 2009. Vol. 1. № 11. P. 887–902.
18. Rose M. R. Adaptation, aging, and genomic information // AGING. 2009. Vol. 1. № 5. P. 444–450.
19. Shipounova I. N., Svinareva D. A., Petrova T. V. et al. Reactive oxygen species produced in mitochondria are involved in age-dependent changes of hematopoietic and mesenchymal progenitor cells in mice. A study with the novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 // Mech. Ageing Dev. 2010. Vol. 131. № 6. P. 415–421.
20. Smolders E., Oorts K., van Sprang P. et al. Toxicity of trace metals in soil as affected by soil type and aging after contamination: using calibrated bioavailability models to set ecological soil standards // Environm. Toxicol. Chem. 2009. Vol. 28. № 8. P. 1633–1642.
21. Westendorp R. G., Kirkwood T. B. L. The biology of ageing // In: J. Bond et al., eds. Ageing in Society. London: SAGE Publications Ltd., 2007. P. 15–37.
22. Worek F., Aurbek N., Wetherell J. et al. Inhibition, reactivation and aging kinetics of highly toxic organophosphorus compounds: Pig versus minipig acetylcholinesterase // Toxicology. 2008. Vol. 244 (Iss. 1, 3). P. 35–41.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 72–80

*A. I. Bozhkov, V. I. Sidorov, N. I. Kurguzova, V. L. Dlubovskaya*

#### METABOLIC MEMORY ENHANCES HORMESIS EFFECT TO THE COPPER IONS IN AGE-DEPENDENT MANNER

V. N. Karazin Kharkov National University, Research Institute of Biology, 4, pl. Svobody, Kharkov 61022, Ukraine;  
e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

The ability of young and old rats to manifest the hormesis effect to lethal doses of copper sulphate and the ability to save the induced «adaptive» pattern of redistribution of copper ions after the transfer of animals in the standard conditions is the mechanism of metabolic memory. It was found that pre-treatment of animals with low-dose (1 mg per 100 g body mass, i.e. 33% of the lethal dose) of copper sulfate induced the formation of their resistance to lethal doses (3 mg per 100 g), so the hormesis effect was manifested. Hormesis effect depended on the number of pre injections of small doses of copper sulphate in an S-shaped manner. The protective effect increased after 1 to 3 of preliminary injections of copper sulfate, and after four or more injections the hormesis effect decreased. It is shown that the cardinal role in intracellular pattern of copper ion redistribution play heat-stable copper binding proteins 12 kDa cytosolic proteins. The formed «adaptive» pattern of intracellular distribution of the copper ions may be reproduced, after at least, one month. The prolonged hormesis effect can be attributed to the forming metabolic memory.

The intracellular distribution pattern of the copper ions was age-dependent. Age-related differences were found in hormesis effect induced by copper ions, which results in increased binding capacity of copper binding proteins in old animals, with a higher content of copper ions in the mitochondria and microsomes as compared to young animals.

**Key words:** aging, hormesis, pattern of copper ions distribution

М. Г. Матвиенко<sup>1,2</sup>, А. С. Пустовалов<sup>2</sup>, Н. Э. Дзержинский<sup>2</sup>

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА РЕАКЦИИ КЛЕТОК ПРЕОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕЛАТОНИНА НА ФОНЕ БЛОКАДЫ И АКТИВАЦИИ КИССПЕПТИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup> Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, 04114 Украина, Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: grandmaster.majesty@yandex.ru; <sup>2</sup> УНЦ «Институт биологии» Киевского национального университета им. Т. Шевченко, 01033 Украина, Киев, ул. Владимирская, 64

Кисспептин активирует нейроны и астроциты преоптического ядра гипоталамуса одно-, трех- и 24-месячных самцов крыс. Антагонист кисспептина (*P-234*) оказывает угнетающее действие на нейроны, но не на астроциты преоптического ядра. Мелатонин в дозе 100 мкг на 100 г массы тела подавляет нейроны старых самцов крыс. При комбинированном введении мелатонина и кисспептина, а также мелатонина и *P-234*, у одно- и трехмесячных животных состояние кисспептинергической системы определяется для активации клеток преоптического ядра. Однако у старых животных мелатонин существенно меняет реакцию нейронов преоптического ядра на введение кисспептина и его антагониста, при этом наблюдают стимуляцию нейронов. В целом состояние кисспептинергической системы оказывает определяющее влияние на преоптическое ядро гипоталамуса неполовозрелых и молодых половозрелых самцов крыс. У старых животных функциональное состояние клеток преоптического ядра зависит от взаимодействия кисспептинергической системы и уровня мелатонина.

**Ключевые слова:** кисспептин, антагонист кисспептина (*P-234*), мелатонин, нейроны, астроциты

Ключевую роль в регуляции репродуктивной функции млекопитающих играет ряд областей гипоталамуса, в частности преоптическое ядро (ПОЯ). Преоптическое ядро (лат. *nucleus preopticus*) представляет собой парную структуру, которая находится в переднем гипоталамусе. ПОЯ содержит нейроны, отвечающие за синтез нейрогормонов, и глиоциты, которые окружают нейроны и выполняют ряд функций, связанных с нормальной деятельностью нейронов [2].

Активность репродуктивной системы регулируется рядом нейроэндокринных факторов, среди которых важное значение имеют мелатонин и недавно открытый пептид кисспептин. Основным источником мелатонина в организме млекопитающих выступает эпифиз. Регуляторное влияние данного

гормона на репродуктивный комплекс связано с изменениями секреции лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и пролактина гипофизом. Кисспептин — продукт гена супрессии метастазов меланомы *Kiss1*. На сегодня известно, что мРНК кисспептина экспрессируется в гипоталамусе [7, 10, 11, 12, 19], гипофизе [17] и гонадах. Кисспептинергические нейроны обнаружены в аркуатном, преоптическом и антеральном перивентрикулярном ядрах гипоталамуса. Кисспептин является эндогенным лигандом G-протеин-связанных рецепторов *GPR54* [15], которые присутствуют в вышеперечисленных гипоталамических ядрах, гипофизе, яичниках, тестикулах и других органах. Кисспептин и его рецептор *GPR54* считаются ключевыми партнерами в нейрональном контроле репродукции животных и людей [14]. Кисспептин выступает пептидом-нейромедиатором, который выделяется из афферентных нейронов на ГнРГ-нейроны, где связывается и активирует рецепторы, регулируя выделение ГнРГ. Последний, в свою очередь, модулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, что позволяет мозгу контролировать репродуктивные процессы [8, 18]. Таким образом, введение кисспептина активирует репродуктивный комплекс, а антагонист рецепторов *GPR54* (*P-234*) блокирует эффекты кисспептина, угнетая половую функцию [13].

Несмотря на давно известную роль мелатонина на репродуктивную систему и новейшие факты о роли кисспептинергической регуляции репродукции, представляет интерес изучение вопроса, существует ли взаимосвязь кисспептина и мелатонина в модуляции репродуктивной функции на уровне ПОЯ гипоталамуса в возрастном аспекте. Поэтому целью данного эксперимента было установление влияния перорального введения мела-

тонины самцам крыс разного возраста на морфофункциональные изменения нервных и глиальных клеток ПОЯ гипоталамуса при стимуляции и блокаде кисспептинергической системы. Также исследовали эффект комплексного введения мелатонина с интрацеребральными инъекциями агониста (кисспептина-54) и антагониста (*ρ*-234) кисспептинергических рецепторов на морфофункциональные показатели нейронов и астроцитов.

### Материалы и методы

Эксперимент проведен на самцах крыс *Rattus norvegicus* линии *Wistar* в возрасте 1, 3 и 24 мес. Сроки исследования согласовываются с общепринятым подразделением возрастных периодов у данной группы животных [1]. Работу с животными, а также выведение их из эксперимента проводили в полном соответствии положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» [5].

Учитывая задачи данного исследования, все животные были разделены на 18 групп (по 5 особей в каждой). Экспериментальные вещества имеют разные рекомендованные способы введения: кисспептин и антагонист кисспептина — интрацеребровентрикулярно, мелатонин — перорально. Каждый способ введения вызывает определенный стресс у животных. Было показано, что стресс влияет на функциональную активность нервных и глиальных клеток [4, 9], которые исследуются в данной работе. Потому для максимально объективной оценки влияния препаратов на активность клеток ПОЯ гипоталамуса, животных подвергали одинаковым способам введения. Так, животные контрольной группы получали только физиологический раствор (0,9 % изотонический раствор хлорида натрия («Индар», Украина)) двумя способами одновременно — перорально по 0,5 мл и интрацеребровентрикулярно по 12,5 мкл (в левый желудочек головного мозга) с использованием стереотаксического атласа мозга крысы [16]. Следующие группы крыс подверглись интрацеребровентрикулярному введению агониста кисспептинергических рецепторов *GPR54* — кисспептина по 12,5 мкл (метастин-(45-54)-амид, «Sigma», США) или антагониста кисспептина — *ρ*-234 (кисспептин-234-трифлюороацетат, «Sigma», США) в такой же дозе, а также перорально по 0,5 мл физиологического раствора. Эксперимент проводили 10 дней, препараты вводили раз в сутки. Следует отметить, что пероральное введение препаратов совершали

каждый день в течение эксперимента, а интрацеребральное — 3 дня, начиная с 8-го дня эксперимента. Затем крыс всех групп подвергали декапитации с предварительным наркотизированием. Для обезболивания за 10–15 мин перед хирургической процедурой всем животным внутримышечно вводили 10 мг анестетической смеси (9 г кетамина и 1 г ксилазина) на 100 г массы тела, от которой наступал наиболее оптимальный эффект одновременно глубокого и длительного действия [6].

Препараты головного мозга обрабатывали по стандартной гистологической методике. Пользуясь стереотаксическим атласом [16], вырезали ПОЯ гипоталамуса, которые заключали в парафиновые блоки. Последние нарезали на микротоме. Фронтальные срезы гипоталамической области мозга толщиной среза 8–10 мкм окрашивали крезилвиолетом по Нислю для идентификации нейронов и астроцитов. С гистологических препаратов при помощи микроскопа «Olympus BX51» (Япония) и системы анализа изображений «Olympus DP-Soft 3.2» (Япония) делали снимки. Необходимые морфометрические параметры измеряли на данных фотоснимках с использованием программного обеспечения для анализа и обработки изображений Image J. Оценивали площадь поперечного сечения ядер нейроцитов и астроцитов ПОЯ гипоталамуса крыс. Такие параметры служат показателями функциональной активности клеток [3, 4]. Полученные результаты обрабатывали методами вариативной статистики. Для определения достоверности отличий использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

*ПОЯ гипоталамуса одномесячных крыс.* У одномесячных самцов крыс контрольной группы нейроциты ПОЯ гипоталамуса имели площадь поперечного сечения  $54,27 \pm 1,27$  мкм<sup>2</sup>. В данной группе животных площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $26,64 \pm 1,04$  мкм<sup>2</sup> (таблица).

После инъекций блокатора кисспептинергических рецепторов площадь поперечного сечения ядер нейроцитов равнялась  $50,36 \pm 1,10$  мкм<sup>2</sup>. Кариометрический показатель достоверно уменьшился в этой группе крыс по сравнению с показателем контрольной группы. Площадь поперечного сечения ядер астроцитов у крыс, которым вводили антагонист рецепторов кисспептина, составляла  $25,47 \pm 1,25$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Заметно умень-

шение параметров в данной группе сравнительно с контрольной, но таковые изменения статистически недостоверны. В целом введение *P-234* способствовало уменьшению измеряемых параметров клеток, что отображает снижение их функциональной активности.

Нейроциты после инъекций кисспептина имели площадь поперечного сечения ядер  $60,34 \pm 1,61$  мкм<sup>2</sup>. Этот показатель достоверно возростал по сравнению с контрольной группой. В исследуемой группе крыс площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $34,68 \pm 0,45$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Происходило статистически достоверное увеличение данного параметра по сравнению с показателем контрольной группы, что указывает на увеличение функциональной активности клеток.

Нейроциты ПОЯ после введения мелатонина имели площадь поперечного сечения ядер  $56,31 \pm 0,88$  мкм<sup>2</sup>. Этот кариометрический показатель несколько выше, чем в контрольной группе, но статистически достоверных изменений не зафиксировано. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $28,37 \pm 0,74$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). У глиальных кле-

ток также заметно определенное увеличение площади поперечного сечения ядер после введения мелатонина по сравнению с контрольной группой, но эти изменения недостоверны. В целом в нейронах и астроцитах наблюдали тенденцию к увеличению площади поперечного сечения ядер после введения мелатонина, но таковые изменения не являются статистически достоверными.

Животные, которые получали комбинированные инъекции антагониста кисспептина на фоне введения мелатонина, имели площадь поперечного сечения ядер нейроцитов  $51,17 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>. Зафиксировано достоверное уменьшение этого морфометрического показателя в исследуемой группе крыс по сравнению с группой без блокатора. В данной экспериментальной группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $26,56 \pm 1,08$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Наблюдали статистически недостоверное уменьшение параметра в исследуемой группе сравнительно с группой без блокатора рецепторов кисспептина. Нейроциты более ярко отреагировали на вводимые препараты уменьшением синтетической активности.

Площадь поперечного сечения ядер нейроцитов и астроцитов преоптического ядра гипоталамуса крыс в возрасте 1, 3 и 24 мес

Возраст животных, мес	Параметр	Группа					
		контрольная	антагонист кисспептина	кисспептин	мелатонин	мелатонин + антагонист кисспептина	мелатонин + кисспептин
1	Площадь поперечного сечения ядер нейроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	54,27±1,27	50,36±1,10 <sup>1)*</sup>	60,34±1,61 <sup>1)*</sup>	56,31±0,88	51,17±0,8 <sup>3)*</sup>	66,16±1,06 <sup>2)*</sup>
	Площадь поперечного сечения ядер астроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	26,64±1,04	25,47±1,25	34,68±0,45 <sup>1)*</sup>	28,37±0,74	26,56±1,08	36,13±1,22 <sup>2)*</sup>
3	Площадь поперечного сечения ядер нейроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	55,21±0,96	53,82±1,21	71,18±1,63 <sup>1)*</sup>	56,40±1,21	55,06±1,01	69,00±0,70 <sup>2)*</sup>
	Площадь поперечного сечения ядер астроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	35,55±1,20	33,33±1,07	41,93±1,21 <sup>1)*</sup>	35,47±1,34	34,91±1,25	39,90±1,09 <sup>2)*</sup>
24	Площадь поперечного сечения ядер нейроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	65,83±1,49	61,10±0,95 <sup>1)*</sup>	70,02±1,36 <sup>1)*</sup>	60,17±1,31 <sup>1)*</sup>	69,51±1,46 <sup>3)*</sup>	75,65±1,85 <sup>2)*</sup>
	Площадь поперечного сечения ядер астроцитов, мкм <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	20,21±1,43	18,30±2,04	33,01±3,29 <sup>1)*</sup>	18,08±1,87	23,60±2,33	26,07±1,84 <sup>2)*</sup>

Примечание. *M* — среднее арифметическое; *m* — ошибка среднего арифметического; <sup>1)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующей группой, которой не вводили кисспептин; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующей группой, которой не вводили антагонист кисспептина

У крыс, которым вводили мелатонин в сочетании с киспептином, площадь поперечного сечения ядер нейроцитов составляла  $66,16 \pm 1,06$  мкм<sup>2</sup>, которая является наивысшей для животных всех экспериментальных групп данного возраста. Происходило значительное статистически достоверное возрастание данного показателя в исследуемой группе сравнительно с группой без киспептина. В данной экспериментальной группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $36,13 \pm 1,22$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Глиальные клетки также отреагировали значительным увеличением исследуемого показателя на комбинированное введение мелатонина и киспептина. Возрастание параметра в данной группе по сравнению с группой без киспептина статистически достоверное. Комбинированное введение мелатонина с инъекциями киспептина отобразилось в усилении синтетической активности как нейронов, так и астроцитов крыс данного возраста.

*ПОЯ гипоталамуса у трехмесячных крыс.* В контрольной группе крыс площадь поперечного сечения ядер нейроцитов была  $55,21 \pm 0,96$  мкм<sup>2</sup>. В этой же группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $35,55 \pm 1,20$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу).

При инъекции блокатора рецепторов киспептина площадь поперечного сечения ядер нейронов составляла  $53,82 \pm 1,81$  мкм<sup>2</sup>. Заметно незначительное уменьшение морфометрического параметра ядер в данной группе животных по сравнению с контрольной, но эти изменения статистически недостоверны. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $33,33 \pm 1,07$  мкм<sup>2</sup>. При введении антагониста киспептина несколько уменьшалась площадь поперечного сечения ядер астроцитов, но таковые изменения не подтверждаются статистически (см. таблицу). В целом у трехмесячных крыс исследуемой группы видна тенденцию к уменьшению площади поперечного сечения ядер нейроцитов и астроцитов ПОЯ, но эти изменения недостоверны.

После инъекций киспептина площадь поперечного сечения ядер нейронов была  $71,18 \pm 1,63$  мкм<sup>2</sup>. Произошло существенное возрастание данного кариометрического параметра в группе животных после введения киспептина в отличие от контрольной группы. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $41,93 \pm 1,21$  мкм<sup>2</sup>. Показатель площади поперечного сечения ядер глиоцитов достоверно также больше, чем в контрольной группе. Кроме того, в ПОЯ гипоталамуса крыс

данной группы показатели площади поперечного сечения ядер нейронов и астроцитов были наибольшими среди всех исследуемых групп животных трехмесячного возраста (см. таблицу). Так, киспептин способствовал достоверному возрастанию площади поперечного сечения ядер нейронов и астроцитов, что отображает интенсификацию синтетической активности этих клеток.

Площадь поперечного сечения ядер нейроцитов у крыс, которым вводили мелатонин, составляла  $56,40 \pm 1,21$  мкм<sup>2</sup>. Можно отметить небольшое возрастание показателя площади поперечного сечения в этой группе животных по сравнению с контрольной, но изменения статистически не подтверждены. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $35,47 \pm 1,34$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Не отмечали достоверных отличий по площади поперечного сечения ядер глиальных клеток по сравнению с контрольной группой. Таким образом, мелатонин не вызывал достоверных изменений в кариометрических параметрах обоих типов клеток. Можно заключить, что введение мелатонина не отобразилось на изменениях функциональной активности нейронов и астроцитов ПОЯ гипоталамуса трехмесячных крыс.

После комбинированного введения мелатонина с блокатором рецепторов киспептина площадь поперечного сечения ядер нейроцитов составляла  $55,06 \pm 1,01$  мкм<sup>2</sup>. Произошло незначительное уменьшение кариометрического параметра по сравнению с группой без антагониста киспептина. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $34,91 \pm 1,25$  мкм<sup>2</sup>. Клетки не показали достоверных изменений по исследуемому параметру по сравнению с группой без антагониста киспептина. Как у нейронов, так и у астроцитов животных, которые подверглись комбинированному введению мелатонина с блокатором рецепторов киспептина, не наблюдали достоверных изменений по сравнению с группой без блокатора. Существует лишь тенденция к уменьшению площади поперечного сечения ядер клеток у крыс исследуемой группы.

После комбинированного введения мелатонина с инъекциями киспептина площадь поперечного сечения ядер нейроцитов составляла  $69,00 \pm 0,70$  мкм<sup>2</sup>. Произошло статистически достоверное увеличение параметра в данной группе крыс в отличие от группы без киспептина. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $39,90 \pm 1,09$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). У глиальных клеток кариометрический

показатель также был достоверно больший, чем в группе животных, которые получали только мелатонин. В целом сочетание введения мелатонина с инъекциями кисспептина проявилось в достоверном возрастании площади поперечного сечения ядер нейронов и астроцитов ПОЯ гипоталамуса у трехмесячных крыс, что отображает интенсификацию функциональной активности клеток.

*ПОЯ гипоталамуса у 24-месячных крыс.* У старых крыс контрольной группы площадь поперечного сечения ядер нейроцитов ПОЯ гипоталамуса была  $65,83 \pm 1,49$  мкм<sup>2</sup>, а астроцитов —  $20,21 \pm 1,43$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу).

В результате введения антагониста рецепторов кисспептина этот показатель в нейронах составлял  $61,10 \pm 0,95$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно меньше, чем в контрольной группе. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $18,30 \pm 2,04$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Присутствует незначительное уменьшение площади поперечного сечения ядер, но достоверных изменений исследуемого параметра не наблюдали.

В группе животных, которые получали инъекции кисспептина, площадь поперечного сечения ядер нейроцитов была  $70,02 \pm 1,36$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно больше, чем в контрольной группе. Площадь поперечного сечения ядер астроцитов этой же группы животных составляла  $33,01 \pm 3,29$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). Данный показатель достоверно выше сравнительно с контрольной группой, и он наивысший для астроцитов ПОЯ старых крыс всех исследуемых групп.

У крыс, которые получали мелатонин, площадь поперечного сечения ядер нейроцитов составляла  $60,17 \pm 1,31$  мкм<sup>2</sup>, присутствует достоверное уменьшение сравнительно с контрольной группой. Площадь поперечного сечения ядер астроцитов составляла  $18,08 \pm 1,87$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу), что достоверно не отличалось от контрольного уровня, но в данной группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов ПОЯ у 24-месячных крыс являлась наименьшей. Так проявляется уменьшение синтетической активности клеток.

При комбинированном введении мелатонина с инъекциями блокатора рецепторов кисспептина площадь поперечного сечения ядер нейроцитов составляла  $69,51 \pm 1,46$  мкм<sup>2</sup>, присутствует статистически достоверное возрастание сравнительно с группой без блокатора. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $23,6 \pm 2,33$  мкм<sup>2</sup> (см. таблицу). В данном случае изменения статистически недостоверны сравни-

тельно с группой без блокатора, но присутствует тенденция к возрастанию морфометрического показателя. Такие данные свидетельствуют о незначительной активации функциональной активности клеток.

У старых крыс после введения мелатонина в комплексе с инъекциями кисспептина площадь поперечного сечения ядер нервных клеток была  $75,65 \pm 1,85$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно больше, чем в случае введения только мелатонина. Кроме того, это максимальное значение площади поперечного сечения ядер нервных клеток ПОЯ среди всех экспериментальных групп старых крыс. В исследуемой группе площадь поперечного сечения ядер астроцитов была  $26,07 \pm 1,84$  мкм<sup>2</sup>. В данной группе измеряемый показатель астроцитов достоверно выше, чем в группе без кисспептина (см. таблицу).

### Выводы

Введение кисспептина активировало как нейроны, так и астроциты у животных всех трёх возрастных категорий. Антагонист кисспептина *P-234* подавлял активность нейроцитов одно- и 24-месячных животных, но не оказывал достоверного влияния на астроциты крыс всех трёх возрастных категорий.

Введение мелатонина в дозе 100 мкг на 100 г массы тела не привело к достоверным изменениям в преоптическом ядре одно- и трехмесячных животных, но вызвало подавление нейронов у 24-месячных крыс.

Инъекции кисспептина и его антагониста в комбинации с введением мелатонина у одно- и трехмесячных животных приводило, в основном, к таким же результатам, как и у групп, которые получали только кисспептин или *P-234*. Только нейроны преоптического ядра одномесячных крыс, получавших кисспептин, были больше, если одновременно животные получали и мелатонин.

У 24-месячных животных астроциты после инъекций как кисспептина, так и *P-234* показывали изменения, подобные изменениям в группах без мелатонина, однако нейроны на фоне введения мелатонина активировались как при получении кисспептина, так и после введения его блокатора. Полученные данные свидетельствуют в пользу предположения, что синтез мелатонина на данном этапе онтогенеза требует кисспептинергической активации, и блокада всей системы вызывает не только снятие угнетающего влияния мелатонина, но и достоверную активацию клеток преоптического ядра гипоталамуса.

В целом состояние кисспептинергической системы оказывает определяющее влияние на преоптическое ядро гипоталамуса одно- и трехмесячных животных. У 24-месячных самцов крыс состояние преоптического ядра определяется в результате взаимодействия кисспептинергической системы и системы синтеза мелатонина.

## Литература

1. Вторушина Е.В., Брюхин Г.В. Становление фолликулогенеза в яичниках у потомства крыс с хроническим поражением гепатобилиарной системы // Пробл. репродукции. 2005. Т. 5. № 2. С. 23–26.
2. Матвиенко М.Г., Пустовалов А.С., Дзержинский Н.Э. Морфофункциональное состояние клеток преоптического ядра гипоталамуса старых крыс в условиях стимуляции и блокады альфа-адренергических и кисспептинергических рецепторов // В сб.: Здоровье и медицина для всех возрастов: Материалы Междунар. науч.-практич. конф. 21–22 мая. Курск, 2013. С. 192–197.
3. Матвієнко М., Пустовалов А., Дзержинський М. Вплив стресу на морфометричні параметри функціональної активності мітохондрій астроцитів і нейронів аркуатного та преоптичного ядер гіпоталамуса щурів на різних стадіях статевого циклу // Вісн. Київ. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка (Біологія). 2011. Т. 1. № 58. С. 15–17.
4. Пустовалов А., Матвієнко М., Дзержинський М. Вплив стресу на морфометричні параметри функціональної активності астроцитів і нейронів аркуатного ядра гіпоталамуса щурів на різних стадіях естрального циклу // Вісн. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка (Біологія). 2012. Т. 1. № 61. С. 17–20.
5. Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. 2003. Т. 8. № 31. С. 142–145.
6. Чувашова Е.Н. Сравнительная оценка ксилазинового и кетаминового наркозов кошек // В сб.: Актуальные проблемы биологии и ветеринарной медицины мелких домашних животных: Матер. междунар. науч.-практич. конф. Троицк: УГАВМ, 2000. С. 69–71.
7. Adachi S., Yamada S., Takatsu Y. et al. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats // J. Reproduction Development. 2007. Vol. 53. № 2. P. 367–378.

8. Dungan H.M., Clifton D.K., Steiner R.A. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion // Endocrinology. 2006. Vol. 3. № 147. P. 1154–1158.
9. Dzerzhynsky M., Pustovalov A., Matvienko M. Stress effect on mitochondria morphometric parameters of functional activity of rat neurocytes, protoplasmic and fibrous astrocytes of arcuate and preoptic hypothalamic nuclei at different stages of estrous cycle // In: VI zjazd Towarzystwa Biologii Rozrodu, Polanczyk, Poland, 8–10.09.2011. P. 79.
10. Irwig M.S., Fraley G.S., Smith J.T. et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat // Neuroendocrinology. 2004. Vol. 1. № 80. P. 264–272.
11. Kalamatianos T., Grimshaw S.E., Poorun R. et al. Fasting reduces KiSS-1 expression in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV): effects of fasting on the expression of KiSS-1 and neuropeptide Y in the AVPV or arcuate nucleus of female rats // J. Neuroendocr. 2008. Vol. 5. № 20. P. 1089–1097.
12. Kauffman A.S., Gottsch M.L., Roa J. et al. Sexual differentiation of kiss1 gene expression in the brain of the rat // Endocrinology. 2007. Vol. 148. № 4. P. 1774–1783.
13. Matvienko M.G., Pustovalov A.S., Dzerzhinsky N.E. Variety of functions and effects of kisspeptin // Biopolymers and Cell. 2013. Vol. 29. № 1. P. 11–20.
14. Migaud H., Ismail R., Cowan M., Davie A. Kisspeptin and seasonal control of reproduction in male European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) // Kisspeptin and seasonal control of reproduction in male European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) // Gen. Comp. Endocr. 2012. Vol. 179. № 3. P. 384–399.
15. Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A. et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KISS-1 // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 31. № 276. P. 28969–28975.
16. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Acad. Press, 1998.
17. Richard N., Corvaisier S., Camacho E., Kottler M.L. KiSS-1 and GPR54 at the pituitary level: overview and recent insights // Peptides. 2009. Vol. 1. № 30. P. 123–129.
18. Roseweir A.K., Kauffman A.S., Smit J.T. et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation // J. Neurosci. 2009. Vol. 12. № 25. P. 3920–3929.
19. Smith J.T., Acohido B.V., Clifton D.K., Steiner R.A. KiSS-1 Neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse // J. Neuroendocr. 2006. Vol. 18. № 4. P. 298–303.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 81–86

M. G. Matvienko<sup>1, 2</sup>, A. S. Pustovalov<sup>2</sup>, M. E. Dzerzhinsky<sup>2</sup>

### AGE DYNAMICS OF CELL REACTION IN THE PREOPTIC HYPOTHALAMIC NUCLEUS DURING MELATONIN ADMINISTRATION WITH A SPECIAL REFERENCE TO BLOCKADE AND ACTIVATION OF THE KISSPEPTINERGIC SYSTEM

<sup>1</sup> D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, 6 Vyshgorodska ul., Kyiv 04114, Ukraine; e-mail: grandmaster.majesty@yandex.ru; <sup>2</sup> Educational and Scientific Centre «Institute of Biology» of T. Shevchenko

National University of Kyiv; 64 Vladimirskaya ul., Kyiv 01033, Ukraine

Kisspeptin activates neurocytes and astrocytes of the preoptic hypothalamic nucleus of 1-, 3- and 24-month-old male rats. Kisspeptin antagonist (P-234) depresses the neurocytes, but not the astrocytes of the preoptic nucleus. Melatonin at a dose of 100 mg/kg/100 g b.w. inhibits the neurons of old male rats. During combined administration of melatonin and kisspeptin, as well as melatonin and P-234, the state of the kisspeptinergic system is crucial for the activity of the neurons in the preoptic nucleus of 1- and 3-month-old animals. However, in old rats melatonin significantly changes the neuron response of the preoptic nucleus to kisspeptin and its antagonist administration, while it's observed the neuron stimulation. Generally, the state of the kisspeptinergic system has a determining influence on the preoptic hypothalamic nucleus of the immature and young mature male rats. In old rats the cell functional state of the preoptic nucleus depends on the interaction of the kisspeptinergic system and melatonin level.

**Key words:** kisspeptin, kisspeptin antagonist (P-234), melatonin, neurocytes, astrocytes

Д. В. Телегина, А. Ж. Фурсова, Н. Г. Колосова, О. С. Кожевникова

**ЭКСПРЕССИЯ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА В СЕТЧАТКЕ КРЫС OXYS ПРИ РАЗВИТИИ РЕТИНОПАТИИ\***

Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10; e-mail: oidopova@bionet.nsc.ru

Как недостаточная, так и избыточная генерация *NO* вносят вклад в патогенез связанных со старением заболеваний, по последним данным — и возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая становится основной причиной потери зрения людьми старше 65 лет. Механизмы реализации эффектов *NO* до конца не ясны, сведения об изменении экспрессии синтаз *NO* (*NOSs*) в сетчатке с возрастом и при развитии ВМД ограничены. Ранее мы показали, что линия преждевременно стареющих крыс *OXYS* — уникальная модель ВМД. Целью исследования явилось сравнение в сетчатке крыс линий *OXYS* и *Wistar* (контрольная группа) транскрипционной активности генов *NOSs*: нейрональной (*nNOS*), индуцибельной (*iNOS*) и эндотелиальной (*eNOS*) методом ПЦР в реальном времени. Работа выполнена на животных в возрасте 3 и 18 мес, в период манифестации и активной прогрессии у крыс *OXYS* ретинопатии, аналогичной ВМД. Показано, что и у крыс *Wistar*, и у крыс *OXYS* уровень мРНК всех *NOSs* от возраста не зависел. Межлинейных различий в уровне мРНК *eNOS* не выявлено, а уровень мРНК *nNOS* в возрасте 18 мес у крыс *OXYS* был в 2,4 раза выше, чем у крыс *Wistar*. Независимо от возраста уровень мРНК *iNOS* у крыс *OXYS* был в 7 раз ниже, чем у крыс *Wistar*, но содержание белка *iNOS* (данные ИФА) в возрасте 3 мес было повышено. Возможно, такая парадоксальная ситуация отражает характерное для крыс *OXYS* снижение реактивности иммунной системы.

**Ключевые слова:** синтазы оксида азота, сетчатка, возрастная макулярная дегенерация, преждевременно стареющие крысы *OXYS*

Старение и развитие ассоциированных с ним заболеваний связаны с изменениями генерации оксида азота (*NO*), одной из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунных систем организма. *NO* — ключевой вазодилататор, эффективный модулятор синаптической пластичности, вовлечен в процессы памяти, обучения, иммунный ответ и др. [4, 17]. *NO* синтезируется синтазами оксида азота (*NOS*). Известны три изоформы *NOS*, и все они генерируют *NO* каталитической конверсией

аргинина в цитруллин. Эндотелиальная (*eNOS*) и нейронная (*nNOS*) синтазы конститутивно генерируют небольшое количество *NO*, выполняющего роль сигнальной молекулы; для их активации необходимы кальций и кальмодулин. Индуцибельная *iNOS* не зависит от кальция и кальмодулина, её экспрессия многократно усиливается в патологических условиях. При этом *NO*, реагируя с супероксидом кислорода, образует мощный окислитель пероксинитрит, который, обеспечивая микробцидный потенциал клеток иммунной системы, способен также вызывать необратимые повреждения ДНК, приводить к гибели клеток.

Как недостаток, так и избыточная генерация *NO* вносят существенный вклад в патогенез ассоциированных со старением нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, а по последним данным — и заболеваний органа зрения. Однако многие механизмы реализации эффектов *NO*, в том числе в развитии заболеваний и старении, остаются неясными в силу невозможности их исследования у людей. Так, сведения об изменении экспрессии синтаз *NO* в сетчатке с возрастом крайне ограничены. Такая информация необходима для понимания механизмов перехода обычных для старения структурно-функциональных изменений сетчатки в патологические, свойственные, в частности, возрастной макулярной дегенерации (ВМД). ВМД становится основной причиной необратимой потери зрения людьми старше 60 лет.

Продуктивный подход к исследованию патогенеза заболеваний — создание биологических моделей. Уникальной моделью ВМД является созданная в ИЦиГ СО РАН линия преждевременно стареющих крыс *OXYS*. Уже в молодом возрасте у крыс *OXYS* выявляется ретинопатия, по клиническим проявлениям и морфологическим признакам соответствующая ВМД у людей [15, 22, 23, 29]. Это уже признанная модель ВМД [20], которая

\* Работа поддержана РФФИ (проект № 12-04-01435-а) и программой президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (проект № 14).

плодотворно используется для оценки эффективности новых методов лечения и профилактики заболевания, изучения его патогенеза [2, 3, 13–15, 25, 26]. Тем не менее, молекулярно-генетические механизмы развития ретинопатии у крыс остаются неясными.

Ранее мы показали, что манифестация у крыс OXYS признаков преждевременного старения, в том числе ретинопатии (возраст 1,5–3 мес), происходит на фоне сниженной генерации NO. Её оценивали двумя независимыми методами — по содержанию в крови стабильных метаболитов NO традиционным методом Грисса и непосредственно по уровню NO методом ЯМР-спектроскопии спиновых ловушек [7]. Причиной таких изменений генерации NO могло быть снижение транскрипционной активности синтаз оксида азота и/или синтеза их белковых продуктов и их ферментативной активности. Целью настоящего исследования явилась оценка уровня мРНК генов синтаз NO (*nNOS*, *iNOS* и *eNOS*) в сетчатке крыс линий OXYS и Wistar (контрольная группа) разного возраста и оценка возможной связи развития ретинопатии с изменением генерации NO. Поскольку патогенез ВМД связан с воспалением, а *iNOS* генерирует в 100 раз больше NO, чем конститутивные *nNOS* и *eNOS*, исследовали содержание белкового продукта гена этого фермента.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 32 крысах-самцах (64 глазах) линий OXYS и Wistar (контрольная группа) в возрасте 3 и 18 мес на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. Крыс содержали группами по пять особей в клетках размером 57×36×20 см при температуре 22±2 °С в условиях фиксированного режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота) при свободном доступе к воде и пище — стандартному гранулированному корму для лабораторных животных (ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия). При работе были соблюдены все требования для экспериментов с животными (Council of European Communities Directive 86/609/EES). После осмотра глаз, крыс декапитировали, глазное яблоко извлекали, выделяли хориоретинальный комплекс, замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –70 °С до момента использования.

После расширения зрачков 1% тропикамидом состояние глазного дна животных обследо-

вали с помощью прямого офтальмоскопа «Beta» (Германия). Выраженность патологических изменений сетчатки оценивали в соответствии с рекомендациями, представленными в международном протоколе Age-Related Eye Disease Study (AREDS, <http://eyephoto.opth.wisc.edu>) для ВМД: I стадия заболевания — неэкссудативная, при которой появляются точечные кровоизлияния, отеки, друзы в заднем полюсе глаза, дефекты в пигментном эпителии, перераспределение пигмента, атрофия хориокапиллярного слоя и пигментного эпителия; II — экссудативная стадия, с отслойкой ретинального пигментного эпителия, нейроэпителия; III — экссудативно-геморрагическая стадия с отслойкой пигментного и/или нейроэпителия сетчатки, неоваскуляризацией, рубцеванием.

Выделение мРНК из замороженной ткани сетчатки крыс проводили с помощью TRI<sup>®</sup>Reagent (Ambion) по методу производителя. Для удаления загрязнения геномной ДНК и исключения контаминаций при ПЦР образцы обрабатывали ДНКазой I (RQ1 RNase-Free DNase, Promega). Затем выделяли РНК фенол-хлороформной экстракцией (1:1) и осаждали этанолом. Концентрацию РНК определяли на спектрофотометре Eppendorf Biophotometer, качество выделенной РНК контролировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле.

*Реакция обратной транскрипции для получения кДНК.* Синтез одноцепочечной кДНК проводили с помощью обратной транскриптазы M-MLV-RT (Promega). 2 мкг РНК смешивали с 0,5 мкг случайных гексамеров в объеме 15 мкл. Смесь прогревали 5 мин при 70 °С, а затем помещали в снег. В реакционную смесь добавляли 5 мкл 5х реакционного буфера (250 мМ Tris-HCl pH 8,3, 375 мМ KCl, 15 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ DTT), 5 мкл нуклеотидов (dNTP, 5 мМ каждого) и 200 ед обратной транскриптазы. Реакцию проводили в течение 1 ч при 37 °С. Инактивацию фермента проводили при 70 °С в течение 5 мин.

*ПЦР в реальном времени.* Для определения уровня экспрессии генов проводили ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) в присутствии красителя SYBR Green I на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad laboratories, США). В качестве гена сравнения использовали *Rpl30*. Праймеры для ПЦР-РВ были подобраны с помощью ресурса Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Использовали следующие праймеры:

5' ATGGTGGCTGCAAAGAAGAC 3' и 5' САААГСТГГАСАГТТГТТГГ 3' для RpB30; 5' CGCTACGCCGGGCTACAAGCA 3' и 5' GCAGGAGAGGCAGCACGTCG 3' для nNOS; 5' TGGGCTGGAAGCCCCGCTAT 3' и 5' GGCAGGCAGCGCATACCACT 3' для iNOS; 5' GCACTTCTGTGCSTTTGCTC 3' и 5' TGGCATCTTCTCCACACAG 3' для eNOS.

Ожидаемый размер продукта: 166 п.н. для RpB30; 130 п.н. для nNOS; 176 п.н. для iNOS и 149 п.н. для eNOS.

Реакционная смесь объемом 20 мкл содержала стандартный буфер для ПЦР (67 мМ трис-HCl с pH 8,9, 16 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,01% Tween 20, 10 мМ в-меркаптоэтанол), 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ dNTPs, SYBR Green I в разведении 1:20000, праймеры (по 250 нМ) и 0,2 ед Hot-start Taq-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск).

Реакцию проводили в следующих условиях: предварительный прогрев при 95 °С — 20 с; 40 циклов: денатурация — 20 с, отжиг 60 °С — 20 с, элонгация при 72 °С — 20 с. После окончания ПЦР снимали кривые плавления для контроля специфичности реакции.

Для оценки изменения экспрессии генов nNOS, iNOS и eNOS использовали метод  $\Delta\Delta C(T)$  с помощью программы REST 2009 [21]. Статистический анализ производили, используя критерий Манна—Уитни, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Оценку концентрации белка iNOS в сетчатке и печени проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Rat Nitric oxide synthase inducible ELISA Kit (EIAab®)» по инструкции производителя. Белок определяли с помощью реактивов «BioRad Protein Assay» на основе метода Бредфорда.

Полученные данные анализировали в программе Stat Soft Statistica 6.0 с помощью однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа с *post-hoc* сравнением групповых средних в тесте Ньюмена—Кейлса. Как независимые факторы, рассматривали генотип (Wistar и OXYS) и возраст (3 и 18 мес). Данные представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего. Результаты считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как показал офтальмологический осмотр, в 50 % глаз трехмесячных крыс линии OXYS из-

менения глазного дна соответствовали I стадии ВМД, в 50 % — II. При I стадии выявляли твердые друзы (мелкие очажки желтого цвета с четкими контурами), зоны атрофии клеток ретинального пигментного эпителия и хориокапилляров. В некоторых случаях наблюдали отслойку пигментного эпителия. При II стадии ретинопатии выявляли большие мягкие и твердые друзы с тенденцией к сливанию, отек центральной зоны сетчатки, серозную отслойку пигментного эпителия и нейроретины. В возрасте 18 мес только в 16 % глаз крыс линии OXYS изменения глазного дна соответствовали I стадии ВМД, в 78 % — II. В 6 % глаз выявлены патологические изменения, соответствующие III стадии заболевания: геморрагическая отслойка сетчатки, кровоизлияния в центральную область, формирование новых сосудов и признаки рубцевания на сетчатке. В противоположность крысам линии OXYS, у крыс линии Wistar патологические изменения сетчатки отсутствовали.

Результаты анализа транскрипционной активности генов NOSs (синтаз NO) приведены на рис. 1. Они представлены как отношение соответствующего уровня мРНК NOSs крыс линии OXYS к уровню РНК NOSs крыс линии Wistar. Наиболее существенно крысы линии OXYS отличались от крыс линии Wistar по уровню транскрипционной активности гена iNOS. Независимо от возраста и выраженности патологических изменений, уровень мРНК этого гена в сетчатке крыс линии OXYS был в 7 раз ниже, чем у крыс линии Wistar ( $p < 0,0001$ ). Межлинейные отличия в

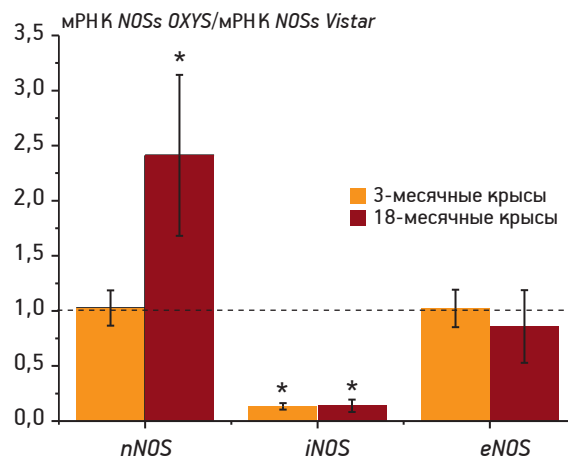


Рис. 1. Отношение экспрессии мРНК генов nNOS iNOS и eNOS в сетчатке крыс линий Wistar и OXYS в возрасте 3 и 18 мес; пунктирная линия — уровень экспрессии мРНК NOSs у крыс линии Wistar, принятый за единицу; \* достоверные различия по сравнению с крысами линии Wistar ( $p < 0,05$ ),  $n = 6$

уровнях мРНК гена *nNOS* у крыс в возрасте 3 мес отсутствовали, а в возрасте 18 мес его экспрессия была у крыс линии *OXYs* в 2,4 раза выше, чем у крыс линии *Wistar* ( $p < 0,05$ ). Уровень мРНК гена *eNOS* в сетчатке не менялся с возрастом и не зависел от генотипа животных.

Наиболее яркие межлинейные отличия в уровне мРНК были получены для гена *iNOS*, содержание белкового продукта которого мы и исследовали в нашей работе (рис. 2). В качестве положительного контроля использовали образцы печени. Анализ полученных результатов (ANOVA) показал, что содержание белка *iNOS* в сетчатке не зависит от возраста ( $F_{1,35}=0,39$ ;  $p=0,53$ ) и было выше у крыс линии *OXYs* ( $F_{1,35}=5,35$ ;  $p=0,027$ ). Однако значимые межлинейные различия были выявлены только у трехмесячных животных. *Post-hoc* сравнения показали, что в этом возрасте у крыс линии *OXYs* удельное количество белка *iNOS* в 1,3 раза выше, чем у крыс линии *Wistar* ( $F_{1,17}=6,34$ ;  $p=0,022$ ). В возрасте 18 мес межлинейных различий выявлено не было ( $F_{1,18}=0,75$ ;  $p=0,4$ ).

В печени содержание белка *iNOS* не зависело от возраста ( $F_{1,10}=0,018$ ;  $p=0,9$ ) и генотипа животных ( $F_{1,10}=1,04$ ;  $p=0,33$ ), но факторы «возраст» и «генотип» взаимодействовали ( $F_{1,9}=5,66$ ;  $p=0,04$ ). Взаимодействие факторов определило различия в изменении с возрастом содержания белка *iNOS* в печени крыс линий *OXYs* и *Wistar*. *Post-hoc* анализ не выявил значимых межлинейных

отличий в возрасте 3 мес ( $F_{1,10}=0,018$ ;  $p=0,9$ ), в то время как в возрасте 18 мес относительный уровень *iNOS* у крыс линии *OXYs* был в 1,8 раза выше, чем у крыс линии *Wistar* ( $F_{1,10}=85,39$ ;  $p=0,0008$ ). Такие различия определили снижение к возрасту 18 мес на 35 % содержания белка *iNOS* в печени крыс линии *Wistar* ( $F_{1,10}=44,87$ ;  $p=0,03$ ).

Согласно условиям эксперимента, анализировали одинаковое количество общего белка сетчатки и печени. Но содержание белка *iNOS* в печени оказалось более чем в 30 раз выше, чем в сетчатке, что даёт основание предположить, что в сетчатке белок *iNOS* содержится в следовых количествах.

*NO* является триггером множества сигнальных путей и вовлечен в контроль разнообразных клеточных функций. Исследования, выполненные как на биологических моделях, так и на людях, показали, что изменения генерации и биодоступности *NO* вносят существенный вклад в процесс старения и развитие ассоциированных с ним заболеваний, влияют на продолжительность жизни [16, 27]. Однако сведения о механизмах участия *NO* в этих процессах по-прежнему противоречивы.

ВМД — многофакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют сотни генов. Только в одной работе [5] исследовали изменения содержания синтаз *NO* в сетчатке с возрастом и при развитии ВМД. Методами иммуногистохимии авторы показали, что *nNOS* снижена практически во всех структурах внутренней сетчатки (интратретиналь-

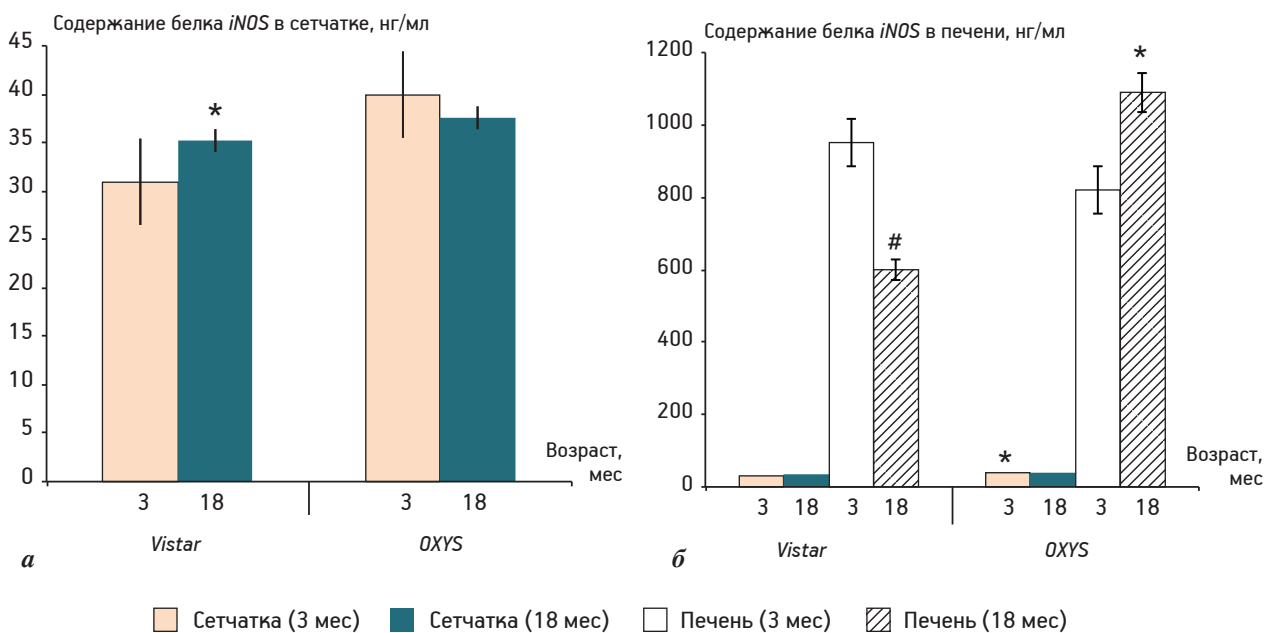


Рис. 2. Содержание белка *iNOS* в сетчатке (а) и в печени (б; для сравнения рядом приведены уровни белка *iNOS* в сетчатке) у крыс линий *OXYs* и *Wistar* в возрасте 3 и 18 мес; \* достоверные различия по сравнению с трехмесячными крысами линии *Wistar*, # достоверные межвозрастные различия,  $n=10$

ных сосудах, ганглионарных клетках, нейронах), в то время как различий в содержании *iNOS* и *eNOS* обнаружено не было. Однако результаты эти получены на постмортальном материале. Исследовать у людей ранние доклинические стадии заболеваний невозможно, также как получать образцы сетчатки пациентов для масштабных исследований молекулярно-генетических механизмов развития. Для таких исследований необходимы адекватные биологические модели.

Настоящее исследование выполнено на уникальной модели ВМД — преждевременно стареющих крысах линии OXYS. Мы использовали животных в возрасте 3 мес, к которому, как ранее установлено, заболеваемость ретинопатией достигает 100 %, но при этом преобладают изменения, соответствующие I стадии ВМД, и в возрасте 18 мес, когда патологические изменения в сетчатке соответствуют выраженным стадиям заболевания у людей [15]. Однако анализ результатов офтальмо-скопического обследования крыс линии OXYS показал, что уже в возрасте 3 мес только у 50 % животных патологические изменения соответствовали I стадии ВМД, в то время как у остальных 50 % диагностировали II стадию. С возрастом ретинопатия прогрессировала, и в 18 мес уже только в 16 % глаз крыс линии OXYS была выявлена I стадия, в 78 % — II, а в 6 % — III стадия заболевания. Тем не менее, при оценке транскрипционной активности генов всех трёх синтаз NO мы не выявили значимых различий в уровнях мРНК между 3- и 18-месячными крысами линии OXYS, что говорит о том, что она не зависела от выраженности патологических изменений в сетчатке. Не изменился с возрастом уровень мРНК исследуемых генов и у крыс линии *Wistar*.

В то же время, межлинейные различия были выявлены. В возрасте 3 мес экспрессия *nNOS* у крыс линий *Wistar* и OXYS не различалась, а в возрасте 18 мес уровень мРНК *nNOS* у крыс линии OXYS был существенно выше, чем у крыс линии *Wistar*. Межлинейных различий в уровнях мРНК *eNOS* выявлено не было ни у 3-, ни у 18-месячных животных.

NO — мощный сосудорасширяющий агент с разными физиологическими функциями, которому отводят роль основного регулятора кровотока в хориоиде. NO также играет важную роль нейротрансмиссии, в том числе в сетчатке, где он генерируется *eNOS* в клетках эндотелия, а также *nNOS* — в периваскулярных нейронах. Несмотря на то, что в сосудах локализуется, в основном,

*eNOS*, существует мнение, что вклад в регуляцию кровотока хориоидеи вносит и *nNOS* [6, 11]. Наблюдаемое нами повышение уровня мРНК *nNOS* в сетчатке крыс линии OXYS по сравнению с крысами линии *Wistar*, возможно, способствует вазодилатации в сосудистой оболочке и, вероятно, обеспечивает регуляцию кровотока на фоне характерного для крыс линии OXYS повышенного АД [7]. Следует подчеркнуть, что мы исследовали экспрессию генов в хориоретинальном комплексе, то есть в образцах присутствовала и сосудистая оболочка глаза. Возможно, это нивелировало результаты для *eNOS*.

Наши исследования показали, что независимо от возраста и выраженности патологических изменений уровень мРНК гена *iNOS* в сетчатке крыс линии OXYS был существенно (в 7 раз) ниже, чем у крыс линии *Wistar*. Известно, что снижение функциональных резервов иммунной системы вносит существенный вклад в процесс старения и развитие связанных с ним заболеваний. В наибольшей степени при старении изменяется тимусзависимое звено иммунитета, включающее сам тимус и популяцию развивающихся в нем T-клеток. При этом фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с возрастом может даже усиливаться, однако бактерицидность, как правило, ослабевает за счёт снижения способности к «дыхательному взрыву» и генерации NO [17]. Принципиально важно, что выработка клетками-эффекторами провоспалительных цитокинов при этом усиливается, а противовоспалительных, напротив, ослабевает, что приводит к хронизации воспалительных процессов у людей старшего возраста [8]. Такая ситуация рассматривается как возможная причина развития паравоспаления в сетчатке у больных с ВМД [9].

Однако мы не только не выявили снижения содержания белка *iNOS*, но, напротив, в возрасте 3 мес его содержание в сетчатке крыс линии OXYS было выше, чем у крыс линии *Wistar*. В 18 мес межлинейные различия нивелировались. На фоне значительного снижения мРНК гена *iNOS* такие результаты представляются неожиданными. Для семейства ферментов NO-синтаз характерна сложная транскрипционная и посттранскрипционная регуляция экспрессии, а также наличие альтернативных транскриптов [19]. Возможно, что несоответствие уровня мРНК гена *iNOS* и содержания его белковых продуктов у крыс линии OXYS связано с разной транскрипционной активностью его альтернативных форм.

Недавно установлено, что *iNOS* экспрессируется в сетчатке и хориоиде не только при развитии патологических процессов, но и в физиологических условиях [10]. Исследование маркеров воспаления в сетчатке крыс показало, что уровень экспрессии гена *iNOS* в нейроретине и хориоиде различен, и его изменения с возрастом вносят существенный вклад в старение [24]. При сравнении уровней мРНК и белка *iNOS* в сетчатке 3- и 18-месячных животных мы не выявили достоверных отличий. Наши результаты оценки уровня мРНК согласуются с данными J.J. Steinle и соавт. [24], которые не выявили отличий в уровне мРНК *iNOS* между молодыми и 22-месячными крысами F344xBN/F1. По их данным, различия появились только к возрасту 32 мес, то есть у очень старых животных. Для крыс линии *Wistar*, соответственно, возраст 18 мес не может рассматриваться как старческий. В то же время, возраст 3 мес для крыс линии OXYS — период активной манифестации не только ретинопатии, но и всего комплекса признаков преждевременного старения — катаракты, ускоренного старения мозга, инволюции тимуса и др.

В целом результаты оценки уровня экспрессии синтаз NO коррелируют с данными выполненного нами прямого секвенирования транскриптома (*RNA-Seq*) сетчатки крыс линии OXYS в возрасте 3 и 18 мес [12]. Как и настоящее исследование, оно не выявило значимых изменений уровня экспрессии синтаз NO с возрастом и показало, что уровень мРНК *iNOS* у крыс линии OXYS существенно снижен (в 5 раз — в 3 мес и в 2,4 раза — в 18 мес). В последнее время доминирующей версией возникновения и прогрессирования ВМД является гипотеза о дисфункции иммунной системы [18, 28]. Исследования на модельных объектах ВМД показали активацию экспрессии генов врожденной системы иммунитета и маркеров воспаления в сетчатке [28]. Выявленные нами отличия в экспрессии *iNOS* между крысами линий OXYS и *Wistar* не укладываются в представление о существенном вкладе воспаления в патогенез ВМД. Однако они свидетельствуют о дисбалансе в иммунном ответе на развитие ретинопатии у крыс линии OXYS. Возможно, это связано с характерным для крыс линии OXYS снижением функциональной активности T-клеточного звена иммунной системы на фоне ранней инволюции тимуса [1]. Результаты неоднозначны, и для оценки вклада изменений транскрипционной активности генов синтаз NO в развитие ретинопатии у крыс линии OXYS необходимы дальнейшие исследования.

## Литература

1. Обухова Л.А., Вайс В.Б., Бакеева Л.Е. и др. Структурно-функциональные основы ускоренной инволюции тимуса у крыс OXYS // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 229–235.
2. Стефанова Н.А., Жданкина А.А., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г. Перспективы использования мелатонина для профилактики возрастной макулярной дегенерации: экспериментальное исследование // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 122–129.
3. Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г., Гончар А.М. и др. Экстракт черники в профилактике макулярной дегенерации и катаракты у крыс OXYS // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 76–79.
4. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.* 2001. Vol. 357. P. 593–615.
5. Bhutto I.A., Baba T., Merges C. et al. Low nitric oxide synthases (NOS) in eyes with age-related macular degeneration (AMD) // *Exp. Eye Res.* 2010. Vol. 90. P. 155–167.
6. Bhutto I., Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex // *Mol. Asp. Med.* 2012. Vol. 33. P. 295–317.
7. Bobko A.A., Sergeeva S.V., Bagryanskaya E.G. et al. 19F NMR measurements of NO production in hypertensive ISIAH and OXYS rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 330. P. 367–370.
8. Chung H.Y., Sung B., Jung K.J. et al. The molecular inflammatory process in aging // *Antioxid. Redox. Signal.* 2006. Vol. 8. P. 572–581.
9. Forrester J.V. Bowman lecture on the role of inflammation in degenerative disease of the eye // *Eye (Lond).* 2013. Vol. 27. № 3. P. 340–352.
10. Gericke A., Goloborodko E., Sniatecki J.J. et al. Contribution of nitric oxide synthase isoforms to cholinergic vasodilation in murine retinal arterioles // *Exp. Eye Res.* 2013. Vol. 109. P. 60–66.
11. Kiel J.W. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit // *Exp. Eye Res.* 1999. Vol. 69. P. 413–429.
12. Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Ershov N.I., Kolosova N.G. Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy // *Cell Cycle.* 2013. Vol. 12. P. 1745–1761.
13. Kolosova N.G., Muraleva N.A., Zhdankina A.A. et al. Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats // *Amer. J. Pathol.* 2012. Vol. 181. P. 472–477.
14. Korbolina E., Agafonova I., Sergeeva S. et al. Early-life hypoxia in the development of behavioral dysfunctions in accelerated-senescence OXYS rats and its correction with antioxidants // *Adv. Geront.* 2007. Vol. 20. P. 46.
15. Markovets A.M., Saprunova V.B., Zhdankina A.A. et al. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // *Aging (Albany NY).* 2011. Vol. 3. P. 44–54.
16. Montesanto A., Crocco P., Tallaro F. et al. Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans // *Biogerontology.* 2013. Vol. 14. P. 177–186.
17. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. P. 315–424.
18. Parmeggiani F., Romano M.R., Costagliola C. et al. (2012) Mechanism of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. In: *Mediators Inflamm.* DOI: 10.1155/2012/546786.
19. Pautz A., Art J., Hahn S. et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase // *Nitric Oxide.* 2010. Vol. 23. P. 75–93.
20. Pennesi M.E., Neuringer M., Courtney R.J. Animal models of age related macular degeneration // *Mol. Asp. Med.* 2012. Vol. 33. P. 487–509.

21. Pfaffl M.W., Horgan G.W., Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR // *Nucleic Acids Res.* 2002. Vol. 30. P. 36.
22. Saprunova V.B., Pilipenko D.I., Alexeevsky A.V. et al. Lipofuscin granule dynamics during development of age-related macular degeneration // *Biochemistry (Mosc).* 2010. Vol. 75. P. 130–138.
23. Saprunova V.B., Lelekova M.A., Kolosova N.G., Bakeeva L.E. SkQ1 slows development of age-dependent destructive processes in retina and vascular layer of eyes of wistar and OXYS rats // *Biochemistry (Mosc).* 2012. Vol. 77. P. 648–658.
24. Steinle J.J., Sharma S., Smith C.P., McFayden-Ketchum L.S. Normal aging involves modulation of specific inflammatory markers in the rat retina and choroid // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. P. 325–331.
25. Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 2. P. 479–491.
26. Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Sarsenbaev K.N., Kolosova N.G. Effects of *Cistanche deserticola* on behavior and signs of cataract and retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // *J. Ethnopharmacol.* 2011. Vol. 138. P. 624–632.
27. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances // *Pharmacol. Rev.* 2009. Vol. 61. P. 62–97.
28. Xu H., Chen M., Forrester J.V. Para-inflammation in the aging retina // *Progress in Retinal Eye Res.* 2009. Vol. 28. P. 348–368.
29. Zhdankina A.A., Fursova A.Zh., Logvinov S.V., Kolosova N.G. Clinical and morphological characteristics of chorioretinal degeneration in early aging OXYS rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008. Vol. 146. P. 455–458.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 87–93

D. V. Telegina, A. Zh. Fursova, N. G. Kolosova, O. S. Kozhevnikova

#### EXPRESSION OF NITRIC OXIDE SYNTHASES IN THE RETINA OF OXYS RATS DURING RETINOPATHY DEVELOPMENT

Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10 pr. Acad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090;  
e-mail: oidopova@bionet.nsc.ru

Both the lack and excess generation of nitric oxide (NO) contributes to the pathogenesis of age-related diseases, according to the latest data including age-related macular degeneration (AMD), which is a leading cause of vision loss in people over 65. The mechanisms of the effects of NO are not entirely clear, the information about changes in the expression synthase NO (NOSs) in the retina with age and the development of AMD are limited. We showed previously that the senescence-accelerated OXYS rats strain is an animal model of AMD. The purpose of the present research was to compare the transcriptional activity of genes NOSs: neuronal (nNOS), inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) in the retina OXYS and Wistar rats (used as control) by real-time PCR. The study was carried out on animals at the age of 3 and 18 months during the period of manifestation and active progression of AMD-like retinopathy in OXYS rats. We showed that mRNA level of NOSs was not dependent on age in Wistar and OXYS rats. Interstrain differences in the level of eNOS mRNA were not detected, but the level of mRNA of nNOS in the retina of 18-month-old OXYS rats was 2,4 times higher than in age-matched Wistar rats. Regardless of age the level of iNOS mRNA in OXYS rats was 7 times lower than that in Wistar rats, but the protein content of iNOS in 3-month-old OXYS rats (ELISA data) was increased. Perhaps such a paradoxical situation reflects a decreased reactivity of the immune system in the OXYS rats.

**Key words:** nitric oxide synthase, retina, age-related macular degeneration, prematurely aging OXYS rats

*А. М. Менджеруцкий<sup>1</sup>, Г. В. Карантыш<sup>1</sup>, Г. А. Рыжак<sup>2</sup>, С. В. Демьяненко<sup>1</sup>*

## РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3 В МОЗГУ СТАРЫХ КРЫС КОРТЕКСИНОМ И ПИНЕАЛОНОМ В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

<sup>1</sup> Южный федеральный университет, 344010 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: karantyshgv@mail.ru

**Исследованы эффекты Кортиксина и Пинеалона на активность каспазы-3 в мозгу, IL-6 и TNF в сыворотке крови старых крыс при острой гипоксической гипоксии. Было высказано предположение, что Пинеалон в условиях гипоксии мозга способствует повышению нейрогенеза и снижению нейровоспалительных реакций до контрольного уровня. Кортиксин при острой гипоксической гипоксии снижает способность ткани мозга к программируемой гибели клетки, но сохраняет содержание IL-6 на высоком уровне.**

**Ключевые слова:** старые крысы, Кортиксин, Пинеалон, цитокины, каспаза-3, острая гипоксическая гипоксия

В последнее время активно обсуждается вопрос о развитии воспалительных процессов в мозге в ранний период нарушения мозгового кровообращения [6, 10], регуляции транспорта цитокинов через гематоэнцефалический барьер после ишемического инсульта [15], а также о механизмах пептидной регуляции гибели клеток мозга путем апоптоза или некроза [1, 15]. Известно, что с возрастом при развитии глобальной ишемии мозга снижается интенсивность процесса апоптозной гибели клеток, зависимой от активности каспазы-3 [11], из-за уменьшения количества каспаза-3-иммунореактивных клеток [16]. Одновременно повышается провоспалительный статус мозга [10].

Выявление механизмов пептидной регуляции программированной гибели клеток при стрессе и старении остается одной из наиболее актуальных проблем биологии и медицины. В качестве герпротекторов в данной работе использовали пептидные препараты — «Кортиксин» и «Пинеалон». Согласно ранее полученным результатам исследования, данные препараты в модели окклюзии сонных артерий способствуют повышению выживаемости животных, снижают действие стрессогенного фактора на поведение животных, ве-

роятно, за счет влияния на медиаторный баланс [2]. В настоящее время доказано, что адаптивные перестройки на уровне поведения связаны с модуляцией протеолитической активности мозга, в частности активности каспазы-3 [4]. Сигналы, индуцирующие апоптоз, могут быть как внутри-, так и внеклеточными. К внутриклеточным сигналам, вызывающим апоптоз, относят АФК и вирусы, к внеклеточным — гормоны, цитокины, разные факторы роста [1]. Однако до сих пор не выяснены причины данных изменений под влиянием пептидов. Рядом авторов показано, что в тканях организма эффекты пептидных препаратов обусловлены их действием на уровне регуляции экспрессии генома [7, 9]. Вероятно, пептиды могут изменять экспрессию разных генов клетки, реализуя, таким образом, свою полифункциональность.

Целью данного исследования явилось изучение эффектов Кортиксина и Пинеалона на содержание и активность каспазы-3 в мозгу и на уровень IL-6 и TNF-α в сыворотке крови старых крыс в модели острой гипоксической гипоксии (ОГГ).

### Материалы и методы

Эксперимент проведен на 18-месячных крысах. Всех животных содержали в условиях вивария на стандартном пищевом рационе с 12-часовым светотемновым режимом. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Пептидные препараты предоставлены Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии. Аминокислотный спектр Кортиксина представлен 15 аминокислотами. Также препарат

содержит микроэлементы, регулирующие процессы клеточной динамики и апоптоза. Пинеалон (*Glu-Asp-Arg*) — трипептид, содержащий глутаминовую, аспарагиновую кислоты и аргинин. Пинеалон обладает способностью стимулировать функциональную активность основных клеточных элементов ткани мозга, снижать уровень спонтанной гибели клеток, усиливать регенераторно-адаптационные процессы в клетках.

Подопытные животные были разделены на группы:

1-я — крысы ( $n=20$ ), которым в течение 5 дней вводили 0,9% раствор *NaCl* (контрольная группа);

2-я — животные ( $n=20$ ), которым в течение 5 дней вводили 0,9% раствор *NaCl*, затем моделировали ОГГ;

3-я — крысы ( $n=20$ ), которым внутрибрюшинно вводили Кортексин в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 5 дней (Кортексин);

4-я — крысы ( $n=20$ ), которым внутрибрюшинно вводили Пинеалон в дозе 10 мкг/кг массы тела в течение 5 дней (Пинеалон);

5-я — животные ( $n=20$ ), которым внутрибрюшинно вводили Кортексин в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 5 дней, затем моделировали ОГГ (Кортексин + ОГГ);

6-я — животные ( $n=20$ ), которым внутрибрюшинно вводили Пинеалон в дозе 10 мкг/кг массы тела в течение 5 дней, затем моделировали ОГГ (Пинеалон + ОГГ).

В работе использовали модель ОГГ, которую моделировали путем помещения крыс в приточно-вытяжную барокамеру при 66,41 кПа (3500 м над уровнем моря) на 3 ч. Через 24 ч животных декапитировали, мозг извлекали на холоду и выделяли кору и стволые структуры, собирали кровь.

Активность каспазы-3 определяли флюориметрическим методом [8]. Активность каспазы-3 рассчитывали по разности скоростей накопления свободного 7-амино-4-метилкумарина в пробах (Sigma, США) и выражали в пмоль/мин на мг белка. Концентрацию *IL-6* и *TNF-α* в сыворотке крови животных определяли твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов соответствующих реагентов («eVioscience», Platinum ELISA) согласно инструкциям производителей. Исследования выполнены на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei» (производство Италия). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows 6.0.

## Результаты и обсуждение

Одним из маркеров апоптозной гибели клеток является каспаза-3, активация которой ведет к развитию нейродегенеративных процессов, связанных как с хроническими, так и с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Однако при старении повышение активности каспазы-3 также может быть связано и с ее другими свойствами — неапоптозными [12].

В ходе исследования выявлены региональные особенности активации каспазы-3 в головном мозгу крыс в модели ОГГ и предварительного введения пептидных препаратов (табл. 1). Через сутки после ОГГ происходило значительное повышение активности фермента в коре больших полушарий (на 131%,  $p<0,001$ ) и стволовых структурах (на 82%,  $p<0,001$ ) мозга.

Введение Кортексина животным приводило к изменению активности каспазы-3 в коре больших полушарий, тогда как после введения Пинеалона обнаружено возрастание активности протеазы в стволовых структурах мозга относительно 1-й группы крыс. В условиях предварительного введения Кортексина перед ОГГ наблюдали снижение активности каспазы-3 в структурах мозга до уровня контрольных показателей. Введение Пинеалона перед ОГГ способствовало снижению активности фермента в мозгу относительно 2-й группы животных. При этом в стволовых структурах активность фермента была выше уровня животных контрольной группы.

При изучении содержания цитокинов в сыворотке крови крыс учитывали, что поступление цитокинов в ЦНС возможно через гематоэнцефалический барьер, целостность которого существенно нарушается при разных экстремальных состояниях

Таблица 1

Активность каспазы-3 (пмоль/мин на мг белка) в мозгу старых крыс,  $M \pm m$

Группа	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
1-я (контрольная)	0,82±0,10	1,03±0,14
2-я (ОГГ)	1,89±0,06*	1,87±0,31*
3-я (Кортексин)	0,63±0,08*	1,16±0,20
4-я (Пинеалон)	1,18±0,12	1,31±0,11*
5-я (Кортексин + ОГГ)	0,92±0,07	1,04±0,16
6-я (Пинеалон + ОГГ)	0,99±0,11	1,42±0,08*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* Достоверные отличия показателей относительно контрольного уровня при  $p<0,05$

Таблица 2

**Влияние пептидов на содержание *IL-6* и *TNF-α* в сыворотке крови старых крыс, *M±m***

Группа	<i>IL-6</i> , пк/мл	<i>TNF-α</i> , пк/мл
1-я (контрольная)	27,17±1,06	90,89±3,57
2-я (ОГГ)	990,46±43,17*	103,61±4,36
3-я (Кортексин)	53,92±2,35*	82,51±3,41
4-я (Пинеалон)	33,46±1,23	93,31±4,22
5-я (Кортексин + ОГГ)	350,51±15,87*	88,72±3,49
6-я (Пинеалон + ОГГ)	34,13±0,97	67,96±3,26*

[3, 14]. Согласно полученным результатам, в сыворотке крови повышается содержание *IL-6* при ОГГ (в 36 раз,  $p < 0,0001$ ), а также при введении Кортексина (у крыс контрольной группы на 98 % и у крыс, которым моделировали ОГГ, — в 13 раз,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Известно, что *IL-6* в мозге может индуцировать каскад нейродегенеративных изменений [13]. Можно предположить, что при ОГГ запускаются процессы, способствующие повышению риска развития нейровоспаления. Введение Кортексина перед ОГГ снижало уровень *IL-6* в модели ОГГ, однако его содержание превышало контрольное значение. Введение Пинеалона при ОГГ (в отличие от Кортексина) блокировало повышение содержания *IL-6*. Также при введении трипептида перед ОГГ выявлено понижение уровня *TNF* на 25 % ( $p < 0,05$ ) относительно 1-й группы, что ассоциируют со снижением развития нейровоспаления в мозгу [15].

Предположительно, установленные эффекты Пинеалона связаны со следующим. С одной стороны, аминокислотный состав Пинеалона (*Glu-Asp-Arg*) близок к составу *RGD*-последовательности каспазы-3 (аргинин—глицин—аспартат) вблизи активного ее центра, которая вовлечена во внутримолекулярное взаимодействие, придающее молекуле профермента конформацию, при которой протеазная активность снижена [11]. С другой стороны, с возрастом происходит снижение активности каспазы-3 в мозге, и повышение ее активности может происходить на фоне активации нейрогенеза [16], что наблюдали в стволовых структурах под влиянием Пинеалона у старых крыс относительно контрольной группы. Также известно, что аргининсодержащие пептиды, к которым относится Пинеалон, минимизируют проявления окислительного стресса и активируют систему «синтаза оксида азота — оксид азота» [5], снижая

вероятность развития нейровоспалительных процессов.

Полученные результаты дают основание предположить, что введение Пинеалона старым крысам способствует в условиях ОГГ повышению активности нейрогенеза и снижению нейровоспалительных реакций до контрольного уровня. При введении Кортексина при ОГГ, напротив, снижается активность каспазы-3 относительно 3-й группы, но остается значительно повышенным содержание *IL-6* по сравнению с контрольным. Это свидетельствует о модуляции данным препаратом связанных с апоптозом процессов при сохранении высокого риска развития нейровоспаления.

### Выводы

В условиях острой гипоксической гипоксии у старых крыс происходит значительное возрастание активности каспазы-3 в мозгу и содержания *IL-6* в сыворотке крови.

При введении Кортексина происходит повышение содержания *IL-6* в сыворотке крови, особенно в модели острой гипоксической гипоксии.

При введении Пинеалона в стволовых структурах мозга старых крыс повышается активность каспазы-3, однако препарат предотвращает чрезмерный рост ее активности в модели острой гипоксической гипоксии.

### Литература

1. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. пат. 2001. Т. 63. № 1. С. 51–60.
2. Демьяненко С.В., Ивонина К.О., Карантыш Г.В. и др. Эффекты Кортексина и Пинеалона на выживаемость, поведение и активность каспазы-3 крыс в модели окклюзии сонных артерий // Валеология. 2012. № 2. С. 26–32.
3. Еникеев Д.А., Нургалеева Е.А., Александров М.А. и др. Цитокины и постишемические нарушения микроциркуляции мозга крыс после смертельной кровопотери // Мед. вестн. Башкортостана. 2009. № 2. С. 86–89.
4. Кудряшова И.В., Гуляева Н.В., Степаничев М.Ю. Естественная активация каспазы-3 необходима для развития инструментального поведения в постнатальном онтогенезе // Журн. высш. нервн. деят. 2007. № 6. С. 702–711.
5. Лебедько О.А., Тимошин С. С. Корректирующие эффекты регуляторных пептидов в системе органов дыхания на фоне повторной блокады синтеза оксида азота, индуцированной введением L-NAME // Дальневост. мед. журн. 2006. № 3. С. 86–89.
6. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клин. лаб. диагностика. 2003. № 12. С. 3–12.
7. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К. Модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с двойной спиралью ДНК // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5. № 1. С. 15–23.
8. Яковлев А.А., Перегуд Д.И., Павлова Т.В. Эффекты острого введения пентилентетразола и пентилентетразо-

лового киндинга: окислительный стресс и активность NO-синтазы в мозге // Нейрохимия. 2004. Т. 21. № 1. С. 58–67.

9. Ambati S., Duan J., Hartzell D.L. et al. GIP-dependent expression of hypothalamic genes // *Physiol. Res.* 2011. Vol. 60. P. 941–950.

10. Denes A., Ferenczi S., Kovacs K.J. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size // *J. Neuroinflammation.* 2011. Vol. 8. P. 164–177.

11. Gulyaeva N., Kudryashov I., Kudriashova I. Caspase activity is essential for long term potentiation // *J. Neurosci. Res.* 2003. Vol. 73. P. 853–864.

12. He Z., Meschia J.F., Brott T.J. et al. Aging is neuroprotective during global ischemia but leads to increased caspase-3 and

apoptotic activity in hippocampal neurons // *Curr. Neurovasc. Res.* 2006. Vol. 3. P. 181–186.

13. Li Y., Barger S.W., Liu L. et al. S100 $\beta$  induction of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in neurons // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74. 143–150.

14. Lindsberg P.J., Strbian D., Karjalainen-Lindsberg M.-L. Mast cell as early responders in the regulation of acute blood-barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage // *J. cerebr. blood flow metab.* 2010. Vol. 30. P. 689–702.

15. Pan W., Kastin A.J. Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier // *Prog. Neurobiol.* 2007. Vol. 83. № 6. P. 363–374.

16. Tang H., Wang Y., Xie L. et al. Effect of the neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after ischemia // *Neurobiol. Aging.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 299–308.

*Adv. geront.* 2014. Vol. 27. № 1. P. 94–97

A.M. Mendzeritsky<sup>1</sup>, G.V. Karantysh<sup>1</sup>, G.A. Ryzhak<sup>2</sup>, S.V. Demyanenko<sup>1</sup>

**REGULATION OF CONTENT OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM AND OF CASPASE-3 ACTIVITY IN BRAINS OF OLD RATS IN MODEL OF SHARP HYPOXIC HYPOXIA WITH CORTEXIN AND PINEALON**

<sup>1</sup> Southern Federal University, 105/42 ul. B. Sadovaya, Rostov-on-Don 344010; e-mail: karantyshgv@mail.ru;

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110

While studying the effects of Cortexin and Pinealon (*Glu-Asp-Arg*) on the caspase-3 activity in the brain, an interleukin-6 and a factor of tumor necrosis in blood serum of old rats under the sharp hypoxic hypoxia it was suggested that in hypoxia of brain conditions Pinealon forwards the increase of the neurogenesis and the decrease neuroinflammatory reactions to a reference level. With the sharp hypoxic hypoxia Cortexin reduces an ability of brain tissue of programmed cells death, but saves the content of interleukin-6 at high level.

**Key words:** *old rats, Cortexin, Pinealon, cytokines, caspase-3, sharp hypoxic hypoxia*

Т. И. Бондаренко<sup>1</sup>, Д. С. Кутилин<sup>1</sup>, И. И. Михалёва<sup>2</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ПЕПТИДОМ ДЕЛЬТА-СНА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

<sup>1</sup> Южный федеральный университет, 344006 Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42; e-mail: tomabon@yandex.ru;<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
117871 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Показано, что экзогенный дельта-сон индуцирующий пептид при подкожном введении крысам 2–24 мес постнатального развития в дозе 100 мкг/кг массы тела животного курсами по пять последовательных дней ежемесячно повышает емкость глутатионзависимого звена антиоксидантной системы в тканях крыс на разных этапах онтогенеза, причем это влияние имеет наиболее выраженный характер в постмитотических необновляемых тканях.

**Ключевые слова:** дельта-сон индуцирующий пептид, старение, геропротекторы, мозг, сердечная и скелетные мышцы, печень, почки, селезенка, семенники, эритроциты, крысы

Процессу старения присуще нарушение хрупкого баланса прооксидантно-антиоксидантного равновесия и адаптационных возможностей в тканях и органах, что, в итоге, приводит к развитию ряда патологических состояний, свойственных пожилому возрасту, таких как атеросклероз, сахарный диабет, нейродегенеративные, иммунные и эндокринные нарушения, онкологические заболевания и др. [12]. Каждому этапу онтогенеза свойственен свой уровень интенсивности протекания свободнорадикальных процессов и характерен определенный уровень активности ферментов антиоксидантной защиты [2]. Сохранение активности антиоксидантных ферментов на определенном уровне играет важную роль в снижении темпов развития старения [11]. Исследования последних десятилетий выявили, что регуляторные пептиды могут быть наиболее перспективными фармакологическими средствами в плане замедления возрастных и стресс-индуцированных изменений в организме [5]. Одним из них является дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП), имеющий следующую первичную структуру — WAGGDASGE, для которого установлена геропротекторная активность [4], но механизм реализации этой активности в настоящее время окончательно не известен.

Целью нашей работы явилось изучение влияния ДСИП на состояние глутатионзависимого звена антиоксидантной системы (активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), глутатионредуктазы и концентрацию восстановленного глутатиона (GSH)) в разных тканях (мозгу, сердечной и скелетных мышцах, печени, почках, селезенке и семенниках) и эритроцитах крыс в возрасте 4–24 мес.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 158 белых крысах-самцах в возрасте 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 и 24 мес, которых содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Подопытным животным в утренние часы ежемесячно, начиная с двухмесячного возраста, курсами по пять последовательных дней подкожно вводили ДСИП, растворенный в стерильном физиологическом растворе, из расчета 100 мкг/кг массы тела животного. Для интактных 4–24-месячных крыс контрольной группой служили двухмесячные животные, а для подопытных — интактные животные соответствующего возраста. При обнаружении у крыс опухолевого роста или воспалительных процессов их исключали из эксперимента. Динамику возрастных изменений отслеживали у каждого отдельно взятого животного. Исследования проводили с соблюдением основных норм и принципов биомедицинской этики.

Активность глутатионзависимых ферментов и содержание GSH определяли в супернатанте гомогенатов тканей, приготовленных на физиологическом растворе, и в гемолизате эритроцитов. Активность ГПО определяли с гидропероксидом третбутила [3], активность Г-S-T — по конъюгации глутатиона с 1,2-динитро-хлор-бензолом [13], активность глутатионредуктазы — по скорости

окисления НАДФ•Н, сопровождающегося снижением оптической плотности раствора при длине волны 340 нм [6], концентрацию GSH — по реакции с 5,5-дителибис(2-нитробензойной) кислотой [10], содержание белка — колориметрическим методом [16], концентрацию гемоглобина — гемоглобинцианидным методом с использованием коммерческого набора реагентов («ЭКОлаб-Гемоглобин», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартного лицензионного пакета MS Excel 2003. Достоверность различий между опытными и контрольными группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, активность ГПО в мозгу снижается на 49,0 % ( $p_1 < 0,001$ ); 35,9 % ( $p_1 < 0,01$ ); 54,3 % ( $p_1 < 0,001$ ); 74,6 % ( $p_1 < 0,001$ ); 46,9 % ( $p_1 < 0,001$ ); 57,6 % ( $p_1 < 0,001$ ); 23,1 % ( $p_1 < 0,05$ ) и 44,1 % ( $p_1 < 0,001$ ) в 4-, 8-, 12-, 16-, 18-, 20-, 22- и 24-месячном возрасте, со-

ответственно; в сердечной мышце — на 21,4 % ( $p_1 < 0,01$ ); 42,7 % ( $p_1 < 0,001$ ); 30,3 % ( $p_1 < 0,05$ ); 31,8 % ( $p_1 < 0,01$ ); 40,9 % ( $p_1 < 0,001$ ); 58,9 % ( $p_1 < 0,001$ ) и 39,9 % ( $p_1 < 0,01$ ) в 6-, 8-, 12-, 16-, 18-, 20- и 24-месячном возрасте, соответственно; в скелетной мышце — на 14,1 % ( $p_1 < 0,05$ ); 47,7 % ( $p_1 < 0,001$ ); 53,7 % ( $p_1 < 0,01$ ); 54,5 % ( $p_1 < 0,001$ ); 27,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) и 14,4 % ( $p_1 < 0,05$ ) в 8-, 12-, 16-, 18-, 20- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с активностью этого фермента у животных двухмесячного возраста.

Таким образом, в мозгу и сердечной мышце наибольшая активность ГПО зафиксирована нами у крыс в двухмесячном возрасте. Это согласуется с данными, полученными ранее [7, 8], согласно которым в первые 60 дней после рождения у крыс в этих тканях выявлено увеличение активности ГПО.

В печени активность ГПО, начиная с четырехмесячного возраста, увеличивается на 22,1 % ( $p_1 < 0,001$ ), в шестимесячном возрасте — на 61,5 % ( $p_1 < 0,01$ ), далее постепенно снижается, превышая данный показатель у двухмесячных жи-

Таблица 1

Активность глутатионпероксидазы в тканях крыс разного возраста и при введении ДСИП, мкмоль/мин на 1 г белка ( $M \pm m$ )

Возраст, условия эксперимента	Мозг	Сердечная мышца	Скелетные мышцы
2 мес	536,18±43,03	528,76±29,79	391,91±14,84
4 мес	273,58±6,86*	513,63±5,89	401,18±10,07
4 мес + ДСИП	274,03±7,37	516,38±7,84	415,67±2,91
6 мес	501,52±44,05	415,70±23,06*	435,12±33,85
6 мес + ДСИП	452,09±19,74	482,97±23,45**	538,44±16,84**
8 мес	343,52±23,62*	302,90±21,11*	336,78±15,40*
8 мес + ДСИП	233,63±20,68**	478,68±2,80**	321,45±14,53
12 мес	245,26±17,80*	368,42±47,19*	205,12±23,11*
12 мес + ДСИП	282,27±31,69	411,00±55,94	191,12±12,33
16 мес	135,99±14,81*	360,70±24,28*	181,43±19,32*
16 мес + ДСИП	184,88±15,30**	302,03±49,88	190,56±8,21
18 мес	284,47±31,86*	312,72±10,08*	178,30±15,60*
18 мес + ДСИП	271,15±17,10	311,12±15,41	180,30±1,22
20 мес	227,14±29,73*	217,27±29,02*	286,12±25,19*
20 мес + ДСИП	183,17±28,86	264,11±37,10	290,11±6,70
22 мес	412,08±1,67*	347,33±75,07	335,64±17,32*
22 мес + ДСИП	471,70±8,92**	340,49±75,06	268,00±34,64
24 мес	299,59±17,48*	317,83±30,10*	379,42±54,53
24 мес + ДСИП	290,92±23,07	297,78±18,03	385,05±18,75

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: \* достоверность различий по сравнению с двухмесячными животными ( $p_1 < 0,05–0,001$ ); \*\* то же по сравнению с животными соответствующего возраста без введения ДСИП ( $p_2 < 0,05–0,001$ ); \*\*\* то же по сравнению с животными предшествующей возрастной группы ( $p_3 < 0,05–0,001$ )

вотных на 46,8 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 25,7 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в восьми- и 12-месячном возрасте, соответственно. В 18- и 20-месячном возрасте в печени крыс обнаружено снижение активности фермента на 39,7 % ( $\rho_1 < 0,01$  и  $\rho_1 < 0,05$ , соответственно) по сравнению с его активностью у двухмесячных животных.

В селезенке зафиксировано увеличение активности ГПО на 72,2 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 57,5 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 61,8 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в шести-, восьми- и 16-месячном возрасте, соответственно, а также снижение активности на 17,4 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) в 20-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными крысами. В семенниках активность ГПО увеличивается на 88,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 77,4 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 67,3 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 72,7 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) и 64,8 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) в шести-, восьми-, 12-, 16- и 18-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными крысами. В почках активность ГПО увеличивается только у крыс в четырех- и шестимесячном возрасте на 24,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 60,2 % ( $\rho_1 < 0,01$ ), соответственно, а затем снижается на 47,7 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 55,1 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 31,7 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 29,8 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в 12-, 16-, 18- и 20-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными крысами (табл. 2).

Описанные различия, вероятно, можно объяснить метаболическими особенностями тканей и клеток, скоростью их старения и способностью к обновлению.

ГПО играет ключевую роль в защите эритроцитов млекопитающих: входящее в состав гемоглобина железо преимущественно представлено закисной формой ( $Fe^{2+}$ ), однако под действием  $H_2O_2$  оно легко окисляется до  $Fe^{3+}$ , в результате чего образуется не способный переносить кислород метгемоглобин. Разложение  $H_2O_2$  ГПО предотвращает образование метгемоглобина и реакционных  $OH$ -радикалов, что способствует сохранению функциональной активности эритроцитов.

Нами обнаружено, что в гемолизате эритроцитов активность ГПО увеличивается на 184,0 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 14,1 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в шести- и восьми-месячном возрасте, соответственно, и снижается на 13,2 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 42,6 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 43,1 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) в 16-, 22- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными крысами. Это соответствует результатам других авторов [15], согласно которым подобные изменения активности ГПО,  $G-S-T$  и  $GSH$  наблюдают в эритроцитах на поздних этапах онтогенеза крыс.

Таблица 2

Активность глутатионпероксидазы в тканях и гемолизате эритроцитов крыс разного возраста и при введении ДСИП, мкмоль/мин на 1 г белка или мкмоль/мин на 1 г  $Hb$  ( $M \pm m$ )

Возраст, условия эксперимента	Печень	Селезенка	Семенники	Почки	Гемолизат эритроцитов
2 мес	242,16±25,32	255,44±31,39	239,68±17,74	293,09±18,06	179,71±9,52
4 мес	295,76±12,57*	312,17±43,11	290,21±28,14	365,12±12,20*	200,21±15,67
4 мес + ДСИП	301,14±10,23	345,60±13,45	289,01±12,34	360,09±9,45	212,9±12,10
6 мес	391,04±24,61*	439,82±5,06*	451,96±23,00*	469,67±15,95*	510,96±51,80*
6 мес + ДСИП	371,41±29,88	450,88±14,47	647,41±49,23**	436,07±12,59	423,88±72,01
8 мес	355,56±20,01*	402,31±4,31*	425,31±11,27*	312,56±10,34	205,28±5,98*
8 мес + ДСИП	370,91±11,10	401,23±6,12	455,12±18,49	311,98±7,68	184,91±17,89
12 мес	304,3±7,10*	247,62±14,89	401,00±9,54*	153,26±0,88*	185,34±1,34
12 мес + ДСИП	326,01±8,30**	232,13±11,45	500,42±12,05**	178,79±5,04**	204,89±4,21**
16 мес	278,45±19,02	413,30±14,07*	413,98±12,47*	131,68±1,79*	156,19±7,89*
16 мес + ДСИП	280,12±5,47	299,23±47,03	435,86±19,22	160,96±2,76**	160,00±12,09
18 мес	146,12±8,34*	309,43±11,23	395,00±35,78*	200,11±15,98*	220,55±29,90
18 мес + ДСИП	123,28±8,65	300,87±10,08	370,33±14,29	210,23±11,08	245,09±9,45
20 мес	145,92±20,26*	210,95±4,56*	360,09±44,81	205,78±19,61*	200,24±18,75
20 мес + ДСИП	159,38±4,90	250,14±7,81**	375,69±16,87	195,67±8,42	190,50±5,44
22 мес	226,23±0,50	261,60±15,40	356,57±55,77	260,32±13,86	103,26±3,12*
22 мес + ДСИП	235,63±28,70	225,70±19,35	245,04±14,64	239,32±9,57	92,30±2,06**
24 мес	184,60±38,31	271,60±10,22	225,76±1,19	263,18±12,57	102,41±4,30*
24 мес + ДСИП	142,34±18,27	281,96±12,07	250,45±13,30**	275,05±9,50	122,12±7,29**

При введении ДСИП животным в течение жизни активность ГПО увеличивается в мозгу на 36 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 14,5 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в 16- и 22-месячном возрасте, соответственно; в сердечной мышце — на 16,2 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 58,0 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в шести- и восьмимесячном возрасте, соответственно; в скелетных мышцах — на 23,7 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в шестимесячном возрасте; в печени — на 7,1 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 12-месячном возрасте; в почках — на 16,7 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 22,2 % ( $\rho_2 < 0,001$ ) в 12- и 16-месячном возрасте, соответственно; в селезенке — на 18,6 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в 20-месячном возрасте; в семенниках — на 43,2 % ( $\rho_2 < 0,05$ ); 24,8 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 10,9 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в шести-, 12- и 24-месячном возрасте, соответственно; в гемолизате эритроцитов — на 10,5 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 19,2 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 12- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с интактными животными сходного возраста. В ткани мозга и гемолизате эритроцитов нами обнаружено снижение активности ГПО при введении ДСИП на 32 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в восьмимесячном и на 10 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) — в 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с интактными животными сходного возраста. Снижение активности ГПО в этих случаях можно интерпретировать следующим образом: при введении ДСИП в этих же тканях зафиксировано увеличение активности каталазы [1], а учитывая описанные особенности «взаимодействия» этих ферментов, можно предположить большее значение каталазы в эти возрастные периоды. Кроме того, активность ГПО связана и с резервом GSH, и с активностью глутатионредуктазы, поэтому обнаруженные изменения следует рассматривать системно, что и будет представлено далее.

Таким образом, наиболее значительное увеличение активности ГПО при введении ДСИП наблюдается в сердечной мышце, семенниках и мозгу, менее эффективное — в скелетных мышцах, почках, эритроцитах, селезенке и печени, причем, в основном, в раннем онтогенезе. Что касается механизма влияния ДСИП на активность этого фермента, то можно рассматривать несколько вариантов: во-первых, влияние на экспрессию соответствующего гена и синтез соответствующего белка; во-вторых, влияние на высвобождение НАДФ•Н из комплекса с каталазой, что, в свою очередь, активирует глутатионредуктазу и стимулирует функционирование ГПО.

Г-S-T также являются важным компонентом антиоксидантной защиты при возрастном окисли-

тельном стрессе. Результаты проведенного нами исследования активности Г-S-T в разных органах и тканях крыс в процессе физиологического старения и под влиянием ДСИП представлены в табл. 3, 4. Максимальная активность Г-S-T зафиксирована нами в семенниках крыс в двухмесячном возрасте, далее в порядке снижения активности фермента следуют печень, мозг, почки, селезенка, скелетные мышцы, сердечная мышца и эритроциты.

В онтогенезе в ткани мозга активность Г-S-T увеличивается на 83,9 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и снижается на 64,8 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в 12- и 18-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными крысами. Также имеет место увеличение активности фермента на 30,1 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) и 188,4 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) в 12- и 20-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами, и снижение его активности на 67,7 % ( $\rho_3 < 0,01$ ); 40,8 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) и 17,6 % ( $\rho_3 < 0,001$ ) в 16-, 18- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами. В сердечной мышце наблюдали увеличение активности Г-S-T на 77,4 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 35,4 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в 20- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными крысами, а также снижение активности фермента на 23,7 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) и 41,7 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) в 22- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами. В скелетных мышцах наблюдали постепенное возрастное увеличение активности фермента на 27,1 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 85,0 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 64,9 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 113,9 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) в восьми-, 12-, 16- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными крысами. Возрастные изменения активности Г-S-T также обнаружены в печени, где она увеличивается на 40,3 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 99,0 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в 18- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными крысами, и снижается на 46,7 % ( $\rho_3 < 0,001$ ) и 60,3 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) в 20- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами.

Аналогичную ситуацию наблюдали и в других органах и тканях: в почках активность Г-S-T увеличивается на 75,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 205,1 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 160,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 47,7 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 37,4 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в восьми-, 12-, 16-, 18- и 20-месячном возрасте, соответственно, и снижается на 34 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в 24-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными животными; в семенниках — увеличивается на 82,2 % ( $\rho_1 < 0,001$ ); 60,6 %

**Активность глутатион-S-трансферазы в тканях крыс разного возраста и при введении ДСИП,  
нмоль GS-2,4-ДНБ/мин на 1 г белка ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Мозг	Сердечная мышца	Скелетные мышцы	Печень
2 мес	186,63±31,27	54,23±9,85	60,72±6,94	261,95±38,93
4 мес	179,45±10,34	64,48±4,56	42,14±7,89	300,95±7,23
4 мес + ДСИП	185,96±6,91	68,97±5,73	50,01±2,24	329,12±5,60**
6 мес	208,35±27,40	73,82±12,05	44,39±1,33	351,12±4,98
6 мес + ДСИП	200,90±14,55	74,19±11,09	44,98±4,64	425,02±30,63**
8 мес	263,86±29,41	78,60±5,45	77,15±5,12*·***	352,09±19,76
8 мес + ДСИП	236,69±15,31	76,12±7,18	85,69±3,60	340,91±12,29
12 мес	343,30±11,73*·***	85,19±5,25	112,33±9,34*·***	330,02±9,05
12 мес + ДСИП	261,63±36,00	78,66±5,63	172,10±15,65**	334,59±22,48
16 мес	110,85±11,30***	61,81±8,05	100,11±13,58*	289,06±5,87
16 мес + ДСИП	152,37±10,80**	75,71±0,50**	90,54±6,32	293,63±7,76
18 мес	65,61±5,81*·***	123,19±10,96	70,05±8,65	367,63±11,06*·***
18 мес + ДСИП	280,89±25,45**	124,05±12,37	71,22±2,56	354,01±17,42
20 мес	189,23±18,13***	96,17±6,70*	80,34±5,45	196,03±19,02***
20 мес + ДСИП	198,25±11,32	73,61±14,31	75,36±3,21	223,83±8,03
22 мес	243,86±5,67	73,39±1,40*·***	66,97±13,79	521,23±17,77*·***
22 мес + ДСИП	276,12±9,92**	89,79±12,36**	49,44±2,92	414,36±49,18
24 мес	200,96±12,81***	42,77±1,10***	129,90±23,81*	206,78±28,24***
24 мес + ДСИП	179,61±4,76	70,68±5,76**	110,92±5,97	213,90±27,56

**Активность глутатион-S-трансферазы в тканях и гемолизате эритроцитов крыс разного возраста  
и при введении ДСИП, нмоль GS-2,4-ДНБ/мин на 1 г белка и нмоль GS-2,4-ДНБ/мин на 1 г Hb ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Селезенка	Семенники	Почки	Гемолизат эритроцитов
2 мес	79,50±2,81	315,20±18,71	85,24±7,07	23,78±2,42
4 мес	82,11±3,55	435,89±25,36*	89,12±6,25	134,14±23,61*
4 мес + ДСИП	83,64±2,01	445,28±12,42	95,10±4,58	132,91±14,61
6 мес	86,86±15,58	574,43±27,92*·***	93,14±12,24	37,46±9,85***
6 мес + ДСИП	107,57±8,86	660,63±36,11**	124,02±20,58	22,46±0,38
8 мес	122,08±10,22*	506,32±20,33*	149,65±19,85*·***	65,03±6,23*
8 мес + ДСИП	123,56±5,60	511,24±17,40	173,21±8,22	88,24±4,55
12 мес	210,95±9,50*·***	412,89±15,69*·***	260,05±0,31*·***	132,16±20,29*·***
12 мес + ДСИП	259,22±6,03**	400,25±11,10	312,39±6,77**	156,35±0,88
16 мес	125,37±7,86*·***	378,22±18,03	222,15±17,56*	89,16±7,63*
16 мес + ДСИП	113,06±8,61	405,63±14,12	200,39±12,30	104,12±9,47
18 мес	93,52±5,39***	315,84±28,69***	125,87±6,45*·***	49,63±11,70***
18 мес + ДСИП	102,58±8,40	514,74±9,50**	128,99±7,00	77,55±10,05
20 мес	85,59±15,08	480,33±15,68*·***	117,14±5,34*	42,08±4,56*
20 мес + ДСИП	111,57±1,22	522,12±16,31	120,38±6,04	41,56±3,87
22 мес	100,62±0,88*	646,45±60,56*·***	98,92±8,90	27,15±7,11***
22 мес + ДСИП	97,44±4,79	558,41±5,09	67,50±7,27**	20,32±3,85
24 мес	89,64±13,85	350,89±23,40***	56,33±3,99*·***	23,75±1,58
24 мес + ДСИП	99,40±18,77	385,19±12,07	50,04±3,65	38,15±2,04**

( $\rho_1 < 0,05$ ); 31,0 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 52,4 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 105,1 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в шести-, восьми-, 12-, 20- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными животными, и снижается на 16,5 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) и 45,7 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) в 18- и 24-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами; в селезенке — увеличивается на 53,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 165,3 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 57,7 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 26,6 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в восьми-, 12-, 16- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными животными; в эритроцитах — увеличивается на 464,1 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 173,5 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 455,8 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) и 77,0 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в четырех-, восьми-, 12- и 20-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с двухмесячными животными, и снижается на 72,1 % ( $\rho_3 < 0,01$ ); 44,3 % ( $\rho_3 < 0,01$ ) и 35,5 % ( $\rho_3 < 0,001$ ) в шести-, 18- и 22-месячном возрасте, соответственно, по сравнению с предшествующими возрастными группами.

Таким образом, для всех исследованных нами тканей и эритроцитов характерно изменение активности Г-S-T в ходе постнатального развития. Увеличение с возрастом продукции свободных радикалов способствует накоплению мембранных липопероксидов, что, вероятно, и компенсируется увеличением активности Г-S-T. Важно отметить тот факт, что для ряда исследованных нами клеток и тканей (эритроциты, почки, селезенка, скелетные мышцы, мозг) пик Г-S-T-активности приходится на 12-месячный возраст.

Введение ДСИП животным в течение их жизни приводит к увеличению активности Г-S-T во всех исследованных нами тканях: в мозгу — на 37,5 % ( $\rho_2 < 0,05$ ); 328,1 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 13,2 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 16-, 18- и 22-месячном возрасте, соответственно; в сердечной мышце — на 22,5 % ( $\rho_2 < 0,01$ ); 22,4 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 65,3 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в 16-, 22- и 24-месячном возрасте, соответственно; в скелетных мышцах — на 53,2 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) в 12-месячном возрасте; в печени — на 9,4 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 21,0 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в четырех- и шести-месячном возрасте, соответственно; в почках — на 20,1 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 12-месячном возрасте; в семенниках — на 15 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 63 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в шести- и 18-месячном возрасте, соответственно; в селезенке — на 22 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 12-месячном возрасте; в эритроцитах — на 60,6 % ( $\rho_2 < 0,001$ ) в 24-месячном возрасте по сравнению с интактными животными сходных возрастных групп. Однако в почках в 22-месячном возрасте зафиксировано снижение активности Г-S-T на 31,8 %

( $\rho_2 < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными. Последнее, вероятно, является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание пула GSH, уровень которого, как будет показано далее, в этот возрастной период в почках достоверно увеличивается, причем без достоверного увеличения активности глутатионредуктазы.

Таким образом, ДСИП с максимальной эффективностью влияет на активность Г-S-T в сердечной мышце и эритроцитах в 24-месячном возрасте, в то время как в других тканях этот эффект проявляется несколько ранее: в печени и семенниках наблюдается уже в раннем онтогенезе, в селезенке, скелетных мышцах и почках — с 12-месячного возраста, а в мозгу и сердечной мышце — с 16-месячного возраста.

Здесь также целесообразно провести сравнение с влиянием ДСИП на активность ГПО. Так, максимальное влияние ДСИП на активность ГПО в мозгу, сердечной мышце, скелетных мышцах, печени, почках и семенниках наблюдали до 18-месячного возраста, а на активность Г-S-T в мозгу, сердечной мышце и семенниках — с 18-месячного возраста. При этом при введении ДСИП максимальные положительные изменения активности ГПО в скелетных мышцах происходят раньше, а в печени, селезенке и почках — позже, чем в активности Г-S-T в этих же тканях. А вот в эритроцитах животных с введением ДСИП максимальное увеличение активности ГПО и Г-S-T зафиксировано нами в 24-месячном возрасте. Все это позволяет говорить о тканеспецифичных и асинхронных проявлениях влияния ДСИП на активность данных антиоксидантных ферментов, антипероксидная активность которых протекает с участием GSH, выступающего в качестве донора водорода.

Учитывая вышеизложенное, логичным явилось изучение возрастных изменений активности глутатионредуктазы (ГР) и содержания GSH в тканях и эритроцитах крыс разного возраста и при введении ДСИП.

Нами обнаружено возрастное изменение активности ГР: в скелетных мышцах — снижение на 50 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) и 37 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) в 16- и 22-месячном возрасте, в эритроцитах — увеличение на 72 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 112 % ( $\rho_1 < 0,01$ ); 267 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) и 116 % ( $\rho_1 < 0,01$ ) в восьми-, 12-, 18- и 20-месячном возрасте и снижение активности на 45 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 14 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в 22- и 24-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными крысами. В печени по сравнению с двухмесячными животными активность ГР увеличивалась

на 26,4 % ( $\rho_1 < 0,05$ ); 41,8 % ( $\rho_1 < 0,001$ ) и 43 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в шести-, 12- и 20-месячном возрасте. В селезенке активность ГР увеличивалась на 49 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) у шестимесячных животных и снижалась на 53 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) — у 12-месячных. В почках снижение активности ГР составляло 51 % ( $\rho_1 < 0,05$ ) в 16-месячном возрасте по сравнению с двухмесячными крысами. В мозгу, сердечной мышце и семенниках достоверных возрастных изменений активности фермента по сравнению с двухмесячными крысами не обнаружено.

Таким образом, снижение активности ГР по сравнению с двухмесячным возрастом происходит ранее всего и в большем объеме в ткани селезенки, позже всего и в меньшем объеме — в эритроцитах. При этом возрастное увеличение активности фермента по сравнению с двухмесячными крысами не обнаружено нами в необновляющихся тканях (табл. 5, 6).

Введение ДСИП стимулирует активность ГР в эритроцитах и во всех тканях, за исключением почек. В сердце, мозгу и селезенке наибольший его эффект наблюдали в 12-месячном возрасте; в эритроцитах, мышцах и печени — в 18-, 22- и 24-месячном возрасте, соответственно, а в семенниках — в шестимесячном возрасте.

Стимуляция активности ГР под действием ДСИП может способствовать увеличению уровня *GSH* в тканях, поддерживая тем самым тиолдисульфидное равновесие в них.

Нами установлено, что содержание тиоловой формы глутатиона в двухмесячном возрасте максимально в ткани семенников, далее в порядке снижения его концентрации следуют печень—почка—мозг—сердечная мышца—селезенка—скелетные мышцы—эритроциты (табл. 7, 8). Таким образом, минимальное содержание *GSH* у двухмесячных животных обнаружено в гемолизате эритроцитов. Эти данные согласуются с результатами межтканевого распределения [14]. С возрастом максимальное снижение в содержании тиоловой формы глутатиона по сравнению с двухмесячными крысами наблюдали в ткани сердечной мышцы (на 82 % в 22-месячном возрасте), менее значительные изменения — в скелетных мышцах (на 75,3 % в 18-месячном возрасте), семенниках (на 69 % в 12-месячном возрасте), мозгу (на 67,2 % в 22-месячном возрасте), в почках и печени (на 61 % в 20- и 18-месячном возрасте, соответственно), в селезенке (на 43 % в 16-месячном возрасте) и эритроцитах (на 37 % в шестимесячном возрасте). Интересно, что наибольшее возрастное снижение

*GSH* наблюдали в пролиферативно статичных тканях (сердечной и скелетных мышцах, мозгу), за исключением ткани семенников. Такой характер возрастных вариаций, по-видимому, отражает различия в интенсивности свободнорадикальных процессов и активности ферментов, окисляющих и восстанавливающих глутатион, в соответствующих тканях.

Обеспечение необходимого уровня *GSH* предохраняет клетки от окислительного разрушения важнейших макромолекул, тем самым препятствуя процессу старения [9].

Введение ДСИП приводит к увеличению содержания *GSH* во всех исследованных нами тканях; его воздействие также имеет тканеспецифичный и возрастзависимый характер.

При введении ДСИП содержание *GSH* достоверно увеличивается в сердечной мышце на 65,6 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 109,4 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в четырех- и 22-месячном возрасте, соответственно; в скелетных мышцах — на 20,7 % ( $\rho_2 < 0,05$ ); 35,2 % ( $\rho_2 < 0,001$ ); 28,3 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 39,6 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 12-, 16-, 20- и 22-месячном возрасте, соответственно; в семенниках — на 38,3 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 24-месячном возрасте; в мозгу — на 13,3 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 30,9 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 16- и 22-месячном возрасте; в печени — на 40,0 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 26,3 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в четырех- и 24-месячном возрасте; в почках — на 38,6 % ( $\rho_2 < 0,01$ ) и 53,7 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) в 16- и 22-месячном возрасте, соответственно; в селезенке и эритроцитах — на 10,8 % ( $\rho_2 < 0,05$ ) и 28,6 % ( $\rho_2 < 0,05$ ), соответственно, в четырехмесячном возрасте по сравнению с интактными животными соответствующего возраста. Причем тканеспецифичность изменений соответствует пролиферативной активности соответствующих тканей и их делению на статичные (мозг, сердечная и скелетные мышцы) и растущие—обновляемые (печень, почка, селезенка и тестикулы). Обнаруженное положительное влияние ДСИП на содержание *GSH*, вероятно, можно объяснить показанной нами способностью синтетического аналога нонапептида стимулировать активность ГР.

## Выводы

Обнаруженные нами тканевые особенности изученных компонентов глутатионзависимого звена антиоксидантной системы при физиологическом старении организма могут служить объяснением различия в характере старения рассматриваемых тканей.

Таблица 5

**Активность глутатионредуктазы в тканях и гемолизате эритроцитов крыс разного возраста и при введении ДСИП, нмоль НАДФ•Н/мин на 1 мг белка или нмоль НАДФ•Н/мин на 1 мг *Hb* ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Мозг	Сердечная мышца	Скелетные мышцы	Гемолизат эритроцитов
2 мес	121,19±25,10	109,11±12,36	125,09±0,66	20,84±0,81
4 мес	105,69±19,42	102,13±6,25	115,27±3,21	22,15±1,56
4 мес + ДСИП	81,54±10,69	118,92±10,42	120,31±2,85	23,44±2,37
6 мес	116,88±15,53	96,43±1,65	110,55±17,02	30,25±4,13
6 мес + ДСИП	116,41±0,70	110,34±11,34	106,50±0,50	16,55±0,31**
8 мес	89,53±7,03	94,00±7,55	85,90±5,32	35,89±5,66*
8 мес + ДСИП	105,97±29,38	115,78±9,30	87,13±2,11	37,81±2,58
12 мес	101,95±27,95	92,43±0,50	86,88±19,47	44,14±4,78*
12 мес + ДСИП	227,27±25,00**	108,25±0,50**	86,17±5,98	42,17±1,05
16 мес	178,40±23,42***	79,92±0,58***	61,94±6,74*	30,14±9,78
16 мес + ДСИП	203,11±37,11	92,90±0,58**	53,58±5,83	38,79±0,98
18 мес	119,24±15,67	72,98±18,69	89,31±6,18*	76,60±5,53*, **
18 мес + ДСИП	150,28±14,91	112,65±17,05	96,15±5,22	121,29±0,85**
20 мес	121,66±12,91	132,37±2,41***	116,27±17,00	45,03±7,50*, ***
20 мес + ДСИП	103,94±12,50	132,28±13,05	119,55±8,40	44,86±3,04
22 мес	146,58±2,19	89,16±16,26	78,29±0,62*	11,38±0,80*, ***
22 мес + ДСИП	202,64±4,32**	90,31±15,51	97,12±0,61**	15,92±3,58
24 мес	147,72±32,92	129,52±11,52	102,78±7,44	17,85±0,49*
24 мес + ДСИП	92,48±14,61	128,90±9,53	112,35±5,14	18,01±1,09

Таблица 6

**Активность глутатионредуктазы в тканях крыс разного возраста и при введении ДСИП, нмоль НАДФ•Н/мин на 1 мг белка ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Печень	Селезенка	Семенники	Почки
2 мес	19,76±1,91	53,93±9,90	57,22±11,76	70,03±7,50
4 мес	65,45±10,09*	73,11±8,40	60,29±3,44	63,21±5,14
4 мес + ДСИП	86,10±2,34	80,34±3,25	61,17±4,57	63,10±6,21
6 мес	72,01±10,51*	80,35±0,50*	65,11±0,50	58,63±0,33
6 мес + ДСИП	59,08±0,60	84,89±12,71	96,77±3,66**	57,81±0,36
8 мес	92,50±11,03*	61,09±5,30***	63,40±5,32	52,00±4,55
8 мес + ДСИП	95,12±7,89	60,13±2,45	65,91±4,09	52,95±0,40
12 мес	102,26±0,50*	24,87±3,00*, ***	52,19±9,16	47,41±13,11
12 мес + ДСИП	80,41±16,41	55,74±10,77**	60,11±2,05	44,39±13,92
16 мес	81,12±9,01*, ***	93,61±17,97***	37,13±6,46	34,72±12,75*
16 мес + ДСИП	95,48±4,55	91,15±15,50	45,15±5,97	22,10±0,50
18 мес	41,72±10,35*, ***	74,63±7,00	65,03±2,17	50,68±6,37
18 мес + ДСИП	56,33±4,53	76,70±3,98	47,54±10,90	54,67±2,26
20 мес	28,32±2,31*	70,23±4,67	55,03±6,78	51,87±7,15
20 мес + ДСИП	43,35±0,58**	65,57±5,45	69,84±4,12	55,79±8,42
22 мес	22,55±3,89	64,20±1,50	61,01±11,33	51,40±0,58
22 мес + ДСИП	29,85±4,15	67,21±0,65	31,56±8,01	60,33±11,95
24 мес	39,54±5,13	73,46±3,80	38,05±5,05***	51,52±14,22
24 мес + ДСИП	109,49±6,10**	114,85±14,22**	53,47±2,45**	56,75±0,50

**Содержание восстановленного глутатиона в тканях крыс разного возраста и при введении ДСИП, мкмоль/г белка ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Мозг	Сердечная мышца	Скелетные мышцы	Печень
2 мес	11,74±2,50	10,29±1,94	6,60±1,23	25,38±2,43
4 мес	10,75±0,36	9,74±1,56	6,63±0,64	20,03±1,43
4 мес + ДСИП	11,25±0,84	16,13±2,49**	6,09±0,21	28,05±2,00**
6 мес	8,16±3,31	5,02±0,91*	6,09±1,49	25,18±2,05
6 мес + ДСИП	9,09±2,89	4,72±0,72	6,27±1,78	20,88±2,26
8 мес	9,01±1,43	6,67±0,99	7,30±0,48	16,46±1,01*
8 мес + ДСИП	9,87±2,02	8,24±0,92	8,10±0,06	17,92±0,29
12 мес	10,81±2,02	10,14±0,60	10,97±0,80*	11,61±0,32*
12 мес + ДСИП	7,96±0,75	10,06±0,28	13,24±0,51**	11,73±0,31
16 мес	7,53±0,35*	6,22±0,85*	2,48±0,03*	10,07±1,22*
16 мес + ДСИП	8,53±0,35**	6,09±0,46	3,35±0,05**	11,48±0,93
18 мес	9,61±0,34	3,99±0,06*	1,63±0,27*	9,71±0,83*
18 мес + ДСИП	9,93±0,41	4,06±0,07	1,68±0,20	11,60±0,26
20 мес	6,84±0,92*	6,17±0,70*	2,23±0,16*	14,03±1,83*
20 мес + ДСИП	7,97±1,47	6,17±0,59	2,86±0,08**	13,99±2,54
22 мес	3,85±0,11*	1,88±0,58*	2,35±0,48*	25,37±2,27
22 мес + ДСИП	5,04±0,54**	3,94±0,46**	3,28±0,29**	26,02±1,86
24 мес	5,84±1,10*	7,07±1,89	3,06±0,59*	19,88±2,28
24 мес + ДСИП	5,27±0,84	7,03±1,51	3,02±0,11	25,12±1,61**

**Содержание восстановленного глутатиона в тканях и гемолизате эритроцитов крыс разного возраста и при введении ДСИП, мкмоль/г белка или мкмоль/г Hb ( $M \pm m$ )**

Возраст, условия эксперимента	Селезенка	Семенники	Почки	Гемолизат эритроцитов
2 мес	9,98±1,55	27,44±2,21	18,78±1,20	5,49±0,54
4 мес	10,07±0,03	27,11±0,58	10,49±0,72*	4,48±0,25*
4 мес + ДСИП	11,15±0,57**	28,30±0,58	10,93±0,66	5,76±0,61**
6 мес	5,84±0,94*	26,27±1,03	9,24±1,46*	3,48±0,23*
6 мес + ДСИП	5,72±1,42	21,28±1,00**	6,11±1,17	2,93±0,42
8 мес	6,02±0,97*	19,14±1,07*	10,20±0,91*	6,95±0,96
8 мес + ДСИП	6,59±0,85	20,69±0,95	10,34±0,85	9,08±1,23
12 мес	8,04±2,05	8,61±1,61*	8,73±1,20*	9,37±2,43
12 мес + ДСИП	9,47±1,83	7,90±1,76	6,67±0,96	7,62±2,82
16 мес	5,69±0,30*	9,14±1,28*	11,32±0,58*	8,11±1,87
16 мес + ДСИП	5,83±0,64	9,98±0,05	15,68±0,47**	8,45±0,12
18 мес	6,27±1,03*	15,16±0,81*	8,21±0,34*	7,78±1,91
18 мес + ДСИП	6,73±0,62	15,33±0,43	8,90±0,45	8,81±0,19
20 мес	6,93±1,33	29,93±1,67	7,23±1,03*	4,75±0,39
20 мес + ДСИП	6,35±1,02	32,29±0,48	8,51±1,11	5,16±0,41
22 мес	7,26±0,58	21,26±2,25*	8,73±0,91*	6,79±1,76
22 мес + ДСИП	7,39±0,58	22,85±2,03	13,42±1,47**	6,02±0,45
24 мес	8,15±0,27	22,12±3,12	9,73±0,88*	5,35±0,47
24 мес + ДСИП	7,38±0,95	30,65±0,55**	10,44±0,50	5,23±0,67

Стимулируя активность глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы и воздействуя на содержание восстановленного глутатиона, дельта-сон индуцирующий пептид повышает емкость и регулирует согласованное действие ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, что обеспечивает более высокий уровень неспецифической резистентности организма и его адаптивных возможностей к воздействию разнообразных по своей природе факторов при физиологическом старении организма. Дельта-сон индуцирующий пептид в разной степени влияет на компоненты глутатионзависимой антиоксидантной системы, и это влияние имеет наиболее выраженный характер в постмитотических необновляемых тканях.

### Литература

1. Бондаренко Т.И., Майборода Е.А., Михалёва И.И., Прудченко И.А. Механизм реализации геропротекторной активности дельта-сон индуцирующего пептида // Успехи геронтол. 2011. Т.24. № 1. С. 80–92.
2. Гидулянова К.В. Возрастные особенности модуляции активности антиоксидантных ферментов при индуцированном окислительном стрессе // Вестн. Харьков. нац. ун-та им.В.Н.Каразина (серия: «Биология»). 2008. Вып. 7. № 814. С. 9–12.
3. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724–727.
4. Попович И.Г., Войтенков Б.О., Анисимов В.Н. и др. Влияние пептида дельта-сна на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей // Докл. РАН. 2003. Т. 338. № 5. С. 701–703.
5. Хавинсон В.Х., Соловьёв А.Ю., Жилинский Д.В. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2012. Т.25. № 1. С. 11–22.
6. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лаб. дело. 1989. № 4. С. 19–21.
7. Buard A., Clement M., Bourre J.M. Developmental changes in enzymatic systems involved in protection against peroxidation in isolated rat brain microvessels // Neurosc. Lett. 1992. Vol.141. P. 72–74.
8. Carrillo M.C., Kanai S., Sato Y., Kitani K. Age-related changes in antioxidant enzyme activities are region and organ, as well as sex, selective in the rat // Mech. Ageing Dev. 1992. Vol.65. P. 187–198.
9. De la Asuncion J.G., Millan A., Pla R. et al. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA // FASEB J. 1996. Vol.10. № 2. P. 333–338.
10. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. 1959. Vol. 82. P. 70–77.
11. Halliwell B. Antioxidants and human diseases: a general introduction // Nutr. Rev. 1997. Vol.55. P. 544–548.
12. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford: Oxford Science Publications, 2007.
13. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. Glutathione-S-transferase: the first step in mercapturic acid formation // J. biol. Chem. 1974. Vol.249. P. 7130–7139.
14. Orrenius S., Moldeus P. The multiple role of glutathione in drug metabolism // Trends Pharmacol. Sci. 1984. Vol.5. P. 432–435.
15. Oztürk O., Gumuslu S. Changes in glucose-6-phosphate dehydrogenase, copper, zinc-superoxide dismutase and catalase activities, glutathione and its metabolizing enzymes and lipid peroxidation in rat erythrocytes with age // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 211–216.
16. Schacterle G.R., Pollack R.L. A simplified method for the quantitative assay of small amount of protein in biologic material // Analyt. Biochem. 1973. Vol.51. №2. P. 654–655.

Adv. geront. 2014. Vol.27. №1. P. 98–107

T.I. Bondarenko<sup>1</sup>, D.S. Kutilin<sup>1</sup>, I.I. Mikhaleva<sup>2</sup>

#### RAT TISSUES ANTIOXIDANT STATUS CORRECTION BY PEPTIDE DELTA SLEEP DURING PHYSIOLOGICAL AGING OF THE ORGANISM

<sup>1</sup> Southern Federal University, 105/42 ul. Bol'shaya Sadovaya, Rostov-on-Don 344006; e-mail: tomabon@yandex.ru; <sup>2</sup> M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, 16/10 ul. Miklukho-Maclay, Moscow 117871

It is shown that exogenous delta-sleep inducing peptide increases glutathione antioxidant system level in rat tissues at different stages of ontogenesis, by subcutaneous injection to rats 2–24 months postnatal development in a dose of 100 mg/kg animal body weight by courses of 5 consecutive days per month, and this effect is especially marked in non-renewable postmitotic tissues.

**Key words:** delta-sleep inducing peptide, aging, geroprotectors, brain, heart and skeletal muscle, liver, kidney, spleen, testes, erythrocytes, rats

В. Х. Хавинсон<sup>1,2</sup>, С. И. Тарновская<sup>2</sup>, Н. С. Линькова<sup>2</sup>, Е. О. Гутон<sup>2</sup>, Е. В. Елашкина<sup>2</sup>

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ЕГО СТАРЕНИИ

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

В органотипических культурах клеток, полученных от молодых и старых животных, и в диссоциированных культурах эндотелиоцитов сосудов при их старении короткие пептиды везуген и D-7 стимулировали синтез пролиферативного белка Ki-67, экспрессия которого при старении клеток снижалась. Методами молекулярного докинга выявлена возможность связывания пептидов везугена и D-7 с промоторными участками гена MKI67 (гена белка Ki-67). Найден один общий сайт связывания САТС для пептидов, локализованный в коровом промоторе 5'-*agcctcaaccatcaggaacaagaagt-3'*, находящемся в диапазоне -14...+12 пар нуклеотидов относительно стартовой точки транскрипции гена MKI67 (ENSG00000148773). Таким образом, вазопротекторный эффект пептида везугена, выявленный ранее у людей старших возрастных групп, может реализовываться через эпигенетическую регуляцию экспрессии гена, кодирующего пролиферативный протеин Ki-67.

**Ключевые слова:** эпигенетика, пептиды, пролиферация, эндотелий сосудов, старение, молекулярное моделирование

Пептид везуген (*Lys-Glu-Asp*), обладающий высокой биологической активностью в отношении сосудистой и иммунной ткани, был синтезирован в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии [2, 8, 9]. Везуген в сочетании с общепринятым лечением у пациентов старшего, пожилого и старческого возраста с атеросклерозом артерий оказался более эффективным по сравнению с применением только стандартной терапии. Пероральное применение везугена способствовало нормализации сна, уменьшению проявлений нарушения сердечного ритма и урежению приступов стенокардии у больных с ИБС. У пожилых пациентов с гипертонической болезнью пероральное применение везугена в сочетании с гипотензивной терапией способствовало достижению долговременной ремиссии между гипертоническими кризами и снижению уровня общего холестерина и ЛПОНП в крови [2]. Сочетанное пероральное применение везугена и нейропротекторного пепти-

да пинеалона у работающих в возрасте 20–75 лет во вредных производственных условиях способствовало улучшению функций памяти, внимания, мышления, ускорению перцептивно-моторных реакций, повышению умственной работоспособности, уменьшению степени постарения ЦНС [1].

Известно, что на молекулярно-клеточном уровне возрастная инволюция сосудистой системы связана со снижением интенсивности процессов клеточного обновления эндотелия [17]. Установлено, что при старении эндотелия сосудов его пролиферативная способность снижается, а частота возникновения полиплоидных клеток возрастает. В аорте человека после 40 лет содержание полиплоидных клеток достигает 30% от общего количества эндотелиоцитов. Это приводит к локальному нарушению целостности эндотелиального пласта и адгезии моноцитов с последующим развитием атеросклеротического поражения сосудов [3]. Имеются некоторые экспериментальные данные, свидетельствующие, что вазопротекторные свойства везугена связаны с его способностью регулировать экспрессию разных сигнальных молекул, в том числе и транскрипционного фактора пролиферации клеток Ki-67.

Везуген стимулировал пролиферацию иммунных и стволовых клеток человека и животных [4, 6, 12, 15]. При исследовании влияния везугена на T-хелперы с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> было установлено, что он стимулировал экспрессию маркера пролиферации клеток Ki-67 [13]. В модели ускоренного старения везуген восстанавливал структуру и повышал пролиферативную способность клеток двенадцатиперстной кишки крыс за счет восстановления функциональной активности ее сосудистого компонента [3]. Недавно был синтезирован пептид D-7 (*Asp-Ser*), который по конформационным характеристикам может обладать биологической активностью, сходной с везугеном.

Известно, что белок *Ki-67* является ведущим маркером оценки снижения пролиферативной активности клеток и степени инволютивных процессов в разных органах и тканях. Вероятно, стимуляция везугеном пролиферации клеток может быть связана с активацией экспрессии гена пролиферативного протеина *Ki-67*. Одним из основных факторов транскрипции гена *Ki-67*, регулирующего его экспрессию, является белок *Sр-1*. Последний взаимодействует с коровым промотором гена *Ki-67* по двум сайтам связывания, локализованным в диапазонах от  $-159...-145$  пар нуклеотидов и от  $-14...+12$  пар нуклеотидов (п. н.) относительно точки инициации транскрипции [18]. Эти участки отвечают за положительную регуляцию экспрессии гена *Ki-67* и являются важными для поддержания транскрипционной активности гена. Ранее было высказано предположение, что короткие пептиды проникают в ядро клетки и сайт-специфически взаимодействуют с промоторными участками генов, эпигенетически регулируя их экспрессию [5, 10, 14]. Кроме того, в зарубежном исследовании методом молекулярного моделирования была показана возможность взаимодействия тетрапептида с ДНК [7]. В связи с этим, способность везугена и *D-7* активировать синтез пролиферативного протеина *Ki-67* может быть связана с их участием в регуляции экспрессии гена белка *Ki-67* (*MKI67*).

Целью работы явилось сравнительное изучение влияния пептидов везугена и *D-7* на экспрессию маркера пролиферации *Ki-67* в культурах эндотелиоцитов сосудов при их старении и оценка взаимодействия пептидов с промоторными участками гена белка *Ki-67*.

### Материалы и методы

В работе использовали два типа клеточных культур — органотипические и диссоциированные. Органотипическое культивирование ткани сосудов молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс линии *Wistar* проводили в чашках Петри в 3 мл питательной среды по описанной ранее методике [11]. Питательная среда включала 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки, 0,6 % глюкозы, 0,5 ед/мл инсулина и 100 ед/мл гентамицина. Эксплантаты сосудов в течение 3 сут культивировали в инкубаторе при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5 %  $CO_2$ . Органотипические культуры клеток сосудов были разделены на три группы: контрольную — с добавлением физиоло-

гического раствора и две экспериментальные — с добавлением везугена и *D-7* в дозе 0,05 нг/мл. Пролиферацию клеток в органотипической культуре сосудов исследовали методом прижизненной световой микроскопии. Для количественной оценки роста эксплантатов определяли индекс площади, рассчитываемый как отношение площади всего эксплантата к исходной площади (площади центральной зоны). Эксплантаты фотографировали с помощью видеокамеры для микроскопа МТН-13 «Альфа-Телеком», серия 10 (Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу *PhotoM1.2*.

Путем ферментативной диссоциации с помощью коллагеназы из фрагментов аорты молодых крыс линии *Wistar* (3 мес) были получены первичные диссоциированные культуры эндотелиоцитов. Питательная среда для диссоциированных культур клеток сосудов содержала 15 % фетальной бычьей сыворотки, 82,5 % DMEM, 1,5 % NEPER, *L*-глутамин и гентамицин. Пассирование производили через 3 дня на 4-й, когда культура достигала 80 % конfluenceности. Культивирование проводили до 3-го пассажа, который расценивали как «молодые» культуры клеток, и до 14-го пассажа, который представлял собой «старые» культуры эндотелиоцитов в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007). Для изучения зависимости биологической активности пептидов от концентрации, диссоциированные культуры эндотелиоцитов разделили на три группы: контрольную — с добавлением физиологического раствора и две экспериментальные — с добавлением везугена и *D-7* в дозе 20 нг/мл.

Для иммуноцитохимического окрашивания культур клеток сосудов использовали первичные моноклональные антитела к *Ki-67* (*Novocastra*, 1:50) и вторичные антитела — биотинилированные антимышьи иммуноглобулины (*Novocastra*). Пермеабиллизацию проводили с применением 0,1 % тритона X100. Визуализацию реакции выполняли с применением пероксидазы хрена и диаминобензидина (*EnVision Detection System, Peroxidase/DAB, Rabbit, Mouse*). Для оценки результатов реакции проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «*Nikon Eclipse E400*», цифровой камеры «*Nikon DXM1200*» и программного обеспечения *Videotest Morphology 5.2*. Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение

площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах.

Для построения компьютерной модели взаимодействия пептидов с ДНК анализировали ген *MKI67* (ген белка *Ki-67*) из базы данных ENSEMBL под номером ENSG00000148773 и его промоторные области в диапазонах от  $-159$  до  $-145$  п. н. и от  $-14$  до  $+12$  п. н. относительно точки инициации транскрипции. Найденные промоторные последовательности использовали для построения участков ДНК и дальнейшего изучения взаимодействия пептидов с этими участками методами молекулярного моделирования.

Молекулярное моделирование комплекса ДНК с пептидами выполняли с использованием программного обеспечения Molecular Operating Environment 2012 [16]. Для расчета оптимальной взаимной ориентации молекул пептида и ДНК при их связывании и образовании стабильного комплекса использовали метод молекулярного докинга. В расчетах учитывали площадь контакта, число водородных связей, параметры гидрофобных и электростатических взаимодействий. В работе использовали силовое поле Amber 12EHT и генетический алгоритм поиска GBVI/WSA. После построения молекулы ДНК и пептидов протонировали при  $pH$  7 и  $T=300$  К. Энергию взаимодействия пептидов с ДНК определяли величиной оценочной функции  $S$  (ккал/моль), которую рассчитывали по формуле:

$$S \approx c + \alpha \left[ \frac{2}{3} (\Delta E_{coul} + \Delta E_{sol}) + \Delta E_{vdw} + \beta \Delta SA_{weighted} \right],$$

где  $c$  — значение потери ротационной и трансляционной энтропии комплекса;  $\alpha$ ,  $\beta$  — экспериментально определенные константы, которые зависят от силового поля;  $E_{coul}$  — значение кулоновской энергии, которая рассчитывается с использованием заряда системы при диэлектрической константе, равной 1;  $E_{sol}$  — значение электростатической энергии растворителя;  $E_{vdw}$  — ван-дер-ваальсовый вклад в энергию взаимодействия;  $SA_{weighted}$  — вклад молекулярных оболочек в значение энергии. Было проведено по 10 итераций докинга везугена и *D-7* с каждым промоторным участком. Решения докинга ранжировали по убыванию от наиболее энергетически выгодного решения до наименее энергетически выгодного. Из каждого решения докинга ( $n=10$ ) анализировали только первые решения, так как они являются наиболее энергетически выгодными.

Статистическая обработка экспериментальных данных включала подсчет среднего арифме-

тического, стандартного отклонения от среднего и доверительного интервала для каждой выборки и проведена в программе Statistica 6.0. Для анализа вида распределения и проверки нулевой гипотезы использовали критерий Шапиро—Уилка. Для оценки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала—Уоллиса). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В органотипических культурах клеток сосудов молодых крыс под действием везугена индекс площади достоверно возрастал на 19 %, под действием *D-7* — на 22 % по сравнению с контрольной группой. В органотипических культурах ткани сосудов старых крыс индекс площади при добавлении везугена и *D-7* увеличивался на 20 %. Таким образом, пептиды стимулировали рост органотипических культур клеток сосудов, полученных от молодых и старых животных.

В органотипических культурах сосудов, полученных от старых животных, площадь экспрессии фактора пролиферации *Ki-67* снижалась на 72,5 % по сравнению с культурами клеток, полученными от молодых животных. При введении в органотипические культуры клеток сосудов молодых крыс везуген повышал экспрессию маркера пролиферации *Ki-67* на 12,5 % по сравнению с контрольной группой. При добавлении *D-7* в культуры клеток молодых животных площадь экспрессии *Ki-67* увеличивалась на 15 % (табл. 1). В органотипических культурах сосудов старых крыс под действием везугена и *D-7* площадь экспрессии *Ki-67* увеличивалась, соответственно, в 1,8 и 2,2 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

В диссоциированных культурах эндотелиоцитов при старении наблюдали снижение экспрессии маркера *Ki-67* в 1,64 раза. При добавлении в «молодые» культуры везугена и *D-7* наблюдали достоверное увеличение экспрессии маркера *Ki-67*, соответственно, в 1,25 и 1,86 раза по сравнению с контрольной группой. При добавлении везугена и *D-7* в «старые» культуры клеток экспрессия маркера *Ki-67* увеличивалась, соответственно, в 1,97 и 2,02 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

Влияние пептидов на экспрессию пролиферотропного протеина *Ki-67* в культурах клеток сосудов при их старении

Группа	Площадь экспрессии, %			
	органотипические культуры ткани сосудов		диссоциированные культуры эндотелиоцитов сосудов	
	молодые крысы	старые крысы	«молодые» культуры, 3-й пассаж	«старые» культуры, 14-й пассаж
Контрольная	0,40±0,03	0,11±0,03	1,73±0,23	1,05±0,15
Везуген	0,52±0,04*	0,18±0,03*	2,17±0,16*	2,02±0,10*
<i>D-7</i>	0,57±0,04*	0,21±0,04*	3,23±0,21*	2,13±0,17*

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

Чтобы показать возможность эпигенетической регуляции экспрессии гена белка *Ki-67*, были созданы молекулярные модели взаимодействия везугена и *D-7* с промоторными участками этого гена. В базе данных ENSEMBL был проведен поиск промоторных последовательностей гена белка *Ki-67*. Ген *MKI67* локализован на 10-й хромосоме. Были найдены промоторные последовательности трех транскриптов гена *MKI67*, локализованных в различных позициях хромосомы. Каждый из исследуемых диапазонов промотора имел по три разных последовательности. Так, в диапазоне  $-159 \dots -145$  п. н. относительно точки инициации транскрипции изучали последовательности  $5' \text{-} agcagttggcaagct \text{-} 3'$ ,  $5' \text{-} agtcttcaagaca \text{-} 3'$  и  $5' \text{-} ccccgcccacgcct \text{-} 3'$ . В диапазоне  $-14 \dots +12$  п. н. изучали последовательности  $5' \text{-} acgctgcggcg ggcggcgggcg gga \text{-} 3'$ ,  $5' \text{-} agcctcaaccatcaggaaacaaga gt \text{-} 3'$ ,  $5' \text{-} ccaagagcacctaaggaaaaggccca \text{-} 3'$ . С полученными последовательностями проводили докинг везугена и *D-7*. Результаты докинга представлены в табл. 2.

Были проанализированы наиболее энергетически выгодные решения докинга пептидов с участками ДНК. Везуген и *D-7* взаимодействовали с молекулой ДНК, в основном, со стороны малой бороздки. Только в одном случае везуген связался с большой бороздкой: в промоторе  $5' \text{-} acgctgcggcg ggcggcgggcg gga \text{-} 3'$  по сайту GGCG, однако такое взаимодействие не оказалось среди наиболее энергетически выгодных, и энергия взаимодействия составила  $-5,72$  ккал/моль. При взаимодействии с ДНК везуген образовывал донорно-акцепторные и ионные связи с 3–4 п. н. Со всеми шестью промоторными участками пептид связывался по разным сайтам, однако с наиболее низкой энергией он взаимодействовал с промотором  $5' \text{-} ccaagagcacctaaggaaaaggccca \text{-} 3'$  по сайту CACC (см. табл. 2). Энергия образования такого комплекса составила  $-8,14$  ккал/моль (рис. 1, б). Благодаря боковой группе лизина везуген выступал в качестве донора протонов и образовывал сеть из водородных связей с атомами кислорода  $O_4$  дезоксирибоз и  $O_2$  цитозина. Карбоксильные группы боковой цепи

Таблица 2

Взаимодействие пептидов с промоторными участками гена *MKI67 in silico*

Промоторный участок	Везуген		<i>D-7</i>	
	оценочная функция докинга $S$ (ккал/моль; $n=10$ )	сайт связывания пептида в молекуле ДНК	оценочная функция докинга $S$ (ккал/моль; $n=10$ )	сайт связывания пептида в молекуле ДНК
$-159 \dots -145$ п. н. <i>agcagttggcaagct</i>	$-7,53 \pm 0,25$	<i>TGGC</i> ; <i>CAAG</i>	$-5,50 \pm 0,08$	<i>GCA</i>
$-159 \dots -145$ п. н. <i>agtcttcaagacag</i>	$-6,19 \pm 0,11$	<i>GTCT</i>	$-5,63 \pm 0,19$	<i>AG, CA</i>
$-159 \dots -145$ п. н. <i>cccgcccacgcct</i>	$-7,25 \pm 0,00$	<i>CGC</i>	$-5,29 \pm 0,14$	<i>CC</i>
$-14 \dots +12$ п. н. <i>acgctgcggcg ggcggcg gga</i>	$-5,69 \pm 0,01$	<i>GGCG</i>	$-4,84 \pm 0,08$	<i>CGG</i>
$-14 \dots +12$ п. н. <i>agcctcaaccatcaggaaacaaga gt</i>	$-7,04 \pm 0,01$	<i>CATC</i> ; <i>GGA</i>	$-5,47 \pm 0,15$	<i>CATC</i>
$-14 \dots +12$ п. н. <i>ccaagagcacctaaggaaaaggccca</i>	$-8,14 \pm 0,00$	<i>CACC</i>	$-6,02 \pm 0,00$	<i>TAAG</i>

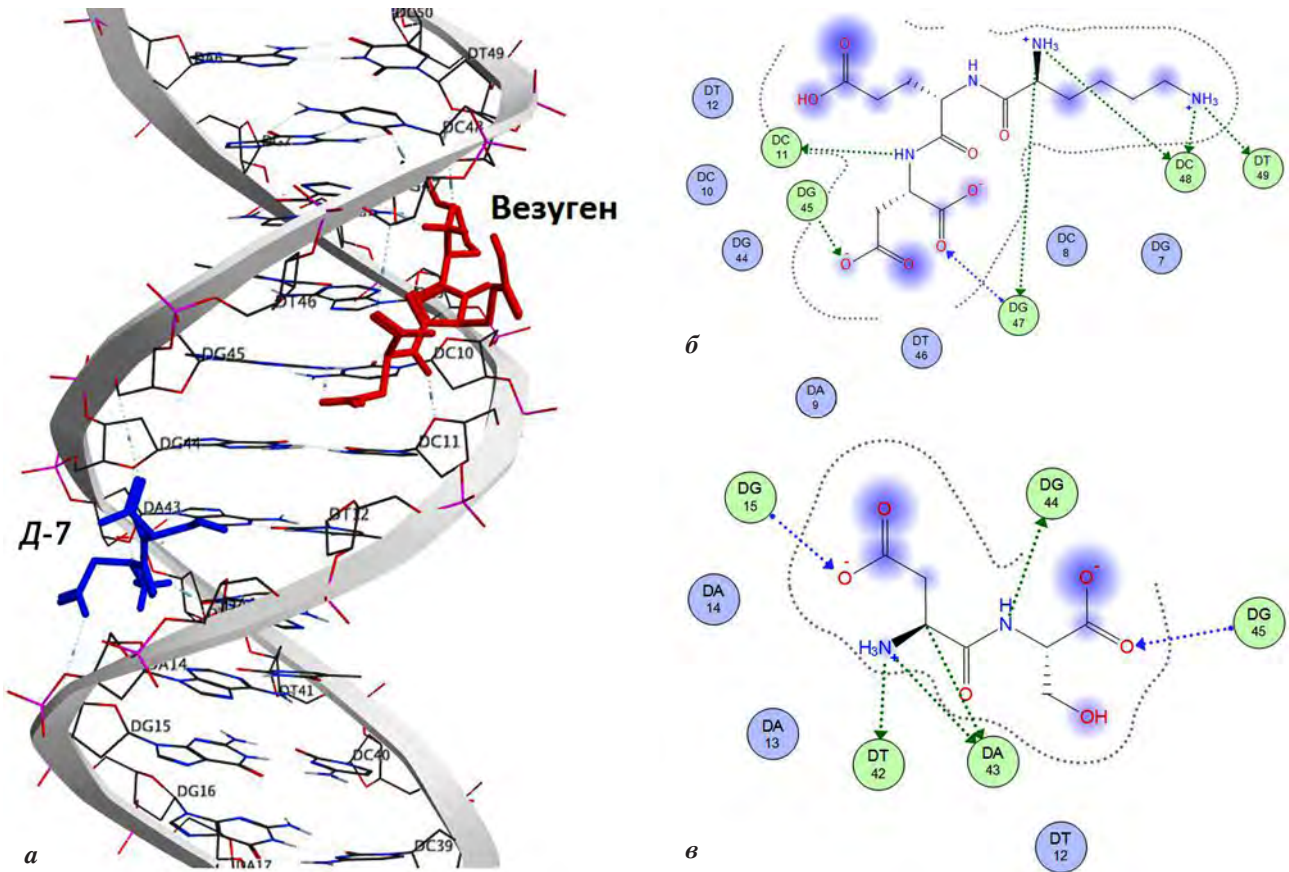


Рис. 1. Взаимодействие пептидов с промотором 5'-cctaagagcactaaggaaggccsaa-3'.

а — локализация пептидов в малой бороздке ДНК; б — взаимодействие пептида везугена с нуклеотидами ДНК; в — взаимодействие пептида Д-7 с нуклеотидами ДНК. Здесь и на рис. 2: Красным цветом выделен пептид везуген, синим цветом — пептид Д-7. Зелеными кругами изображены нуклеотиды, образующие донорно-акцепторные или ионные связи с пептидом, синими кругами изображены нуклеотиды, входящие в состав сайта связывания, но непосредственно не взаимодействующие с пептидом. Пунктирными стрелками показано направление передачи протона от атома к атому. DC — цитозин; DA — аденин; DG — гуанин; DT — тимин. Цифрами обозначены порядковые номера нуклеотидов в модели ДНК. Сахарофосфатный остов ДНК выделен светло-серой спиралью

аспарагиновой кислоты и С-концевого участка, наоборот, выступали в качестве акцепторов протонов и образовывали водородные связи с аминогруппой NH<sub>2</sub> во втором положении гуанина (см. рис. 1, б).

Пептид Д-7 взаимодействовал в молекуле ДНК с 2–3 п. н. Со всеми промоторами Д-7 связывался по разным сайтам. Однако, как и в случае с везугеном, наиболее энергетически выгодный комплекс он образовывал с промотором 5'-cctaagagcactaaggaaggccsaa-3', но по другому сайту — ТААГ, расположенному сразу после сайта связывания для везугена (см. рис. 1, а). Пептид образовывал водородные связи с атомами O<sub>4</sub> дезоксирибоз и O<sub>2</sub> тимина, однако энергия взаимодействия пептида с ДНК выше и составила –6,02 ккал/моль. Такая разность в энергиях связи между везугеном и Д-7 связана, скорее всего, с дополнительной функциональной группой в везугене

и, соответственно, с увеличением площади контакта с ДНК в малой бороздке.

В экспериментах на органотипических культурах ткани сосудов и диссоциированных культурах клеток эндотелиоцитов установлено, что оба пептида увеличивали экспрессию фактора пролиферации Ki-67, которая снижалась при старении клеток сосудов (см. табл. 1). Это позволило предположить, что у везугена и Д-7 может быть один сайт связывания в гене белка Ki-67. Такой сайт был найден в промоторе 5'-agcctcaaccatcaggaagaaga gt-3' (рис. 2, а). Оба пептида связывались в малой бороздке с сайтом САТС и образовывали водородную связь с O<sub>2</sub> тимина (см. рис. 2, б, в). Энергия связи отличалась на 1,5 ккал/моль, однако Д-7 образовывал с ДНК больше водородных связей, чем везуген (см. рис. 2, б, в). Везуген образовывал с ДНК одну водородную связь между аминогруппой боковой цепи лизина и атомом кислорода

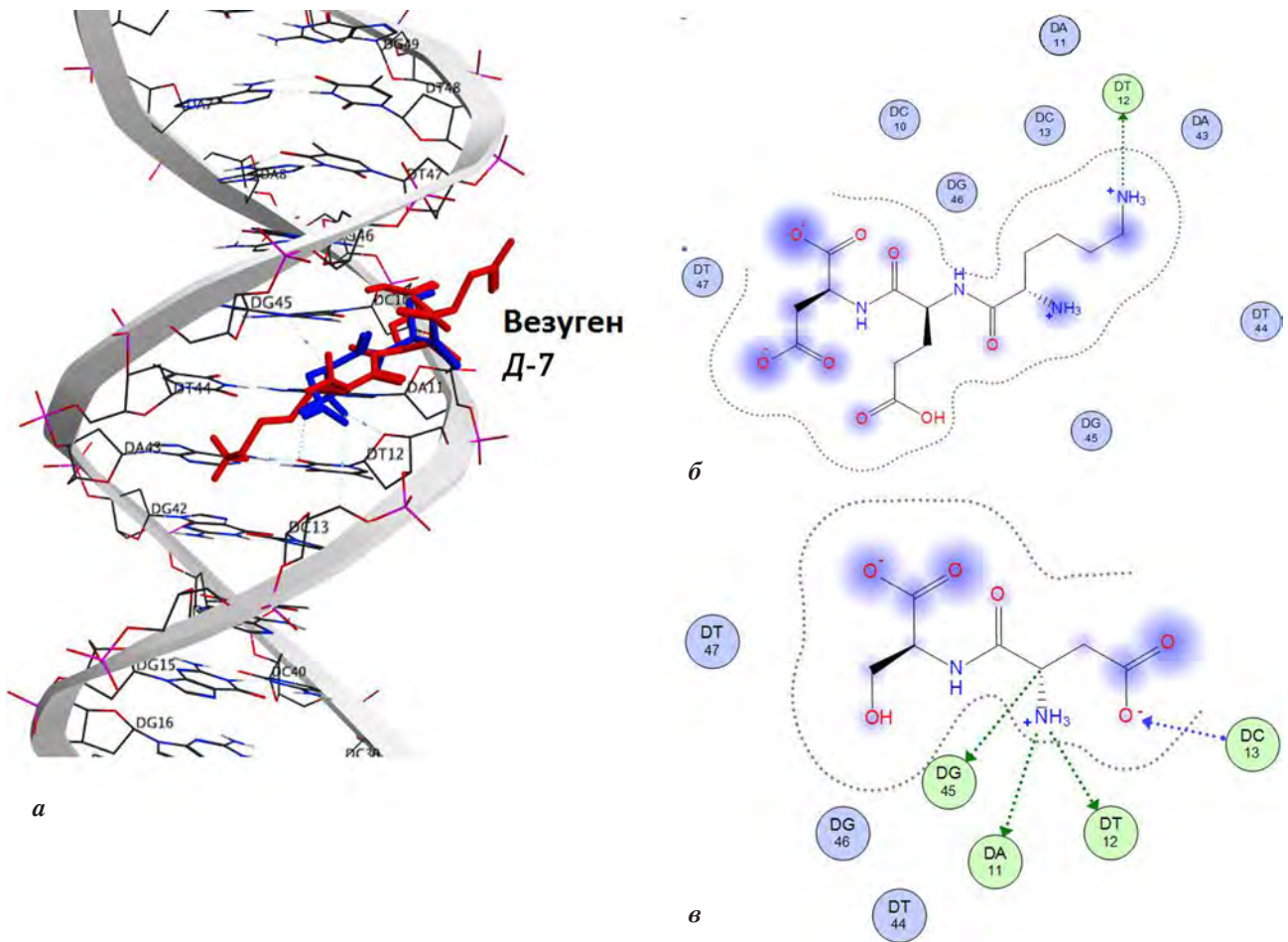


Рис. 2. Взаимодействие пептидов с промотором 5'-agcctcaaccatcaggaacaagagt-3'.

а — локализация пептидов в малой бороздке ДНК; б — взаимодействие пептида везугена с нуклеотидами ДНК; в — взаимодействие пептида Д-7 с нуклеотидами ДНК

$O_2$  тимина. При взаимодействии Д-7 с молекулой ДНК найдена сеть из четырех водородных связей, образованных между аминогруппой основной цепи пептида и атомами азота  $N_3$  аденина и кислорода  $O_2$  тимина и между карбоксильной группой аспарагиновой кислоты и  $CH_2$  сахарофосфатного остова. Помимо водородных связей, пептиды образовывали гидрофобные, ван-дер-ваальсовы и электростатические взаимодействия с нуклеотидами ДНК, которые учитывали при расчете значений оценочных функций энергии взаимодействия пептидов с ДНК. Поэтому судить о выгодности комплекса только по количеству образованных водородных связей не совсем верно.

Таким образом, предполагаемой молекулярной мишенью действия везугена, вазопротекторное действие которого было ранее установлено у пациентов старших возрастных групп с разной сосудистой патологией, является промоторная зона гена *MIK67* 5'-agcctcaaccatcaggaacaagagt-3', кодиру-

ющего пролиферативный протеин *Ki-67*. В основе этой гипотезы лежит увеличение экспрессии протеина *Ki-67* под действием пептида в органоטיפических и диссоциированных культурах клеток сосудов при их старении. Кроме того, установлено, что Д-7 обладал в культурах эндотелиоцитов при их старении эффектом, аналогичным везугену. Ранее в экспериментах с другими короткими пептидами (*Lys-Glu*, *Ala-Glu-Asp-Gly*, *Lys-Trp-Lys-Lys*) была показана возможность эпигенетической регуляции экспрессии разных генов [5, 8]. Аналогично предположительным механизмом действия везугена и Д-7 явилось их связывание с промоторными участками гена *MIK67* (гена пролиферативного протеина *Ki-67*), ответственных за положительную активацию его транскрипции. Нами были предложены модели комплексообразования пептидов с разными сайтами связывания гена *MIK67* и рассчитаны значения энергий образования таких комплексов. Установлено, что везуген

образовывал более энергетически выгодные комплексы с молекулой ДНК, чем пептид *D-7*. Это, скорее всего, связано с наличием дополнительной функциональной группы в везугене. В промоторе гена *MKI67* 5'-*agcctcaaccatcaggaacaagagt*-3' везуген и *D-7* связывались с ДНК по одному сайту связывания *CATC*. Вероятно, взаимодействие обоих пептидов с этим сайтом определяло одинаковый эффект увеличения экспрессии пролиферативного белка *Ki-67* пептидами.

### Заключение

Таким образом, вазопротекторный эффект везугена, наблюдаемый у людей старших возрастных групп с сосудистой патологией, вероятно, связан с его способностью эпигенетически регулировать экспрессию гена *MKI67*, продуктом которого является белок *Ki-67* — активатор пролиферации клеток. Кроме того, другой короткий пептид, *D-7*, по данным молекулярного моделирования и исследованиям в культурах клеток, обладающий эффектом, сходным с везугеном, также может рассматриваться в качестве потенциального вазопротекторного средства при возрастной патологии сердечно-сосудистой системы.

### Литература

1. Башкирёва А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 718–728.
2. Китачёв К.В., Сазонов А.Б., Козлов К.Л. и др. Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 292–296.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы: место и роль в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекулярная мед. 2012. № 5. С. 3–8.
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. № 2. P. 139–149.

5. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of short fluorescence labelled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1505–1516.

6. Grigor'ev E.I., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. et al. Role of aqueous medium in mechanisms underlying the influence of immunoactive peptides in ultralow doses // Bul. exp. Biol. Med. 2003. Vol. 136. № 2. P. 150–154.

7. Huang H., Kozekov I.D., Kozekova A. et al. Minor groove orientation of the KWKK peptide tethered via the N-terminal amine to the acrolein-derived 1,N2-gamma-hydroxypropanodeoxyguanosine lesion with a trimethylene linkage // Biochemistry. 2010. Vol. 27. № 49. P. 6155–6164.

8. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

9. Khavinson V.Kh., Grigor'ev E.I., Malinin V.V., Ryzhak G.A. Peptide, pharmaceutical composition, and a method of treating microcirculation disorders: US Patent 7. 851. 449. 2010.

10. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S. Mechanism of biological activity of short peptides: cell penetration and epigenetic regulation of gene expression // Biol. Bull. Rev. 2013. Vol. 3. № 6. P. 451–455.

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

12. Khavinson V.Kh., Nikolsky I.S., Nikolskaya V.V. et al. Effect of tripeptides on lymphoid and stem cells // Bul. exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 6. P. 722–725.

13. Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Linkova N.S. et al. Peptides regulate cortical thymocytes differentiation, proliferation, and apoptosis // J. Amino Acids. 2011. Vol. 2011. P. 1–5.

14. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. et al. Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter site // Bul. exp. Biol. Med. 2013. Vol. 154. Iss. 3. P. 403–408.

15. Lin'kova N.S., Polyakova V.O., Trofimov A.V. et al. Peptidergic regulation of thymocyte differentiation, proliferation, and apoptosis during aging of the thymus // Bul. exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 2. P. 239–242.

16. *Molecular Operating Environment*; Chemical Computing Group Inc (2012) 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7.

17. Olivieri F., Recchioni R., Marcheselli F. et al. Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19. № 9. P. 1710–1719.

18. Pei D.-S., Qian G.-W., Tian H. et al. Analysis of human *Ki-67* gene promoter and identification of the Sp1 binding sites for *Ki-67* transcription // Tumour Biol. 2012. Vol. 33. № 1. P. 257–266. doi:10.1007/s13277-011-0277-z.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 108–114

V.Kh. Khavinson<sup>1,2</sup>, S.I. Tarnovskaya<sup>2</sup>, N.S. Linkova<sup>2</sup>, E. O. Gutop<sup>2</sup>, E. V. Elashkina<sup>2</sup>

#### EPIGENETIC ASPECTS OF PEPTIDERGIC REGULATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL CELL PROLIFERATION DURING AGING

<sup>1</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 190034; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Short peptides vesugen and *D-7* have stimulated proliferation-associated protein *Ki-67* decreased during aging in tissue-specific cell cultures received from young and old animals and in dissociated vascular endothelial cell cultures. Peptides vesugen and *D-7* have interacted with promoter region of *MKI67* gene coding protein *Ki-67* that was obtained using methods of molecular docking. Both peptides have contacted with core promoter 5'-*agcctcaaccatcaggaacaagagt*-3' located in *MKI67* gene from –14 to +12 base pairs relative to the transcriptional initiation site through sequence *CATC* (ENSG00000148773). Thus, vasoprotective effect of peptide vesugen revealed previously in elder people could be realized through epigenetic regulation of *Ki-67* gene expression.

**Key words:** epigenetics, peptides, proliferation, vascular endothelium, aging, molecular modeling

А.Л. Каледин<sup>1</sup>, И.Н. Кочанов<sup>1</sup>, С.С. Селецкий<sup>1</sup>, И.В. Архаров<sup>1</sup>, Т.Я. Бурак<sup>1</sup>, К.Л. Козлов<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 47; [alkaledin@mail.ru](mailto:alkaledin@mail.ru); <sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: [kozlov\\_kl@mail.ru](mailto:kozlov_kl@mail.ru)

При эндоваскулярных рентгенохирургических манипуляциях у пациентов пожилого возраста предпочтительно использование лучевой и локтевого доступов. Нами предлагается новый артериальный доступ на тыльной поверхности кисти в области анатомической табакерки. Катетеризация артерии кисти в области анатомической табакерки сохраняет интактной лучевую артерию предплечья для последующих возможных хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** артерии предплечья, артерии кисти, лучевая артерия, глубокая ладонная ветвь лучевой артерии

В мировой и российской эндоваскулярной хирургии растет количество применения радиального доступа для выполнения рентгенохирургических операций. По данным Британской ассоциации кардиоваскулярных интервенций, с января 2006 по декабрь 2012 г. использование трансрадиального доступа у больных с острым коронарным синдромом выросло с 17,1 до 50,8 %. Предпочтение радиального доступа бедренному позволяет уменьшить риск кровотечений, число местных осложнений (гематом) и потребность в гемотрансфузии у больных, принимающих антиагрегантные и антикоагулянтные препараты, при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST [7]. Использование радиального доступа оправдано и для плановых чрескожных вмешательств (ЧКВ) [2, 5]. В согласительном документе, опубликованном экспертами Европейской ассоциации специалистов по ЧКВ на сердце и сосудах, указано, что выполнение коронарографии и ЧКВ на коронарных артериях с использованием доступа через лучевую артерию (ЛА) признано предпочтительным в связи с меньшим риском развития кровотечений по сравнению с доступом через бедренную артерию, который теперь считается резервным [4]. Лучевой доступ незаменим у паци-

ентов с выраженными атеросклеротическими изменениями терминального отдела аорты и артерий нижних конечностей, а также у тучных пациентов [1], у которых значительно затруднены пункция и гемостаз бедренной артерии. Лучевой доступ делает более ранней активизацию пациента после хирургического вмешательства, что особенно важно для больных пожилого возраста. Реже образуются артериовенозные фистулы или псевдоаневризмы.

Наряду с преимуществами, лучевой доступ имеет определенные недостатки. Чаще всего встречающиеся проблемы — спазм, тромбоз и расслоение интимы ЛА в месте введения катетера с возможной эмболией дистальных отделов сосуда. По данным Н.Алипова, риск тромбоза обратно пропорционален размеру катетеризируемой артерии. Тромбоз ЛА в будущем затрудняет или делает невозможным повторное вмешательство у пациента через данную артерию. Для профилактики спазма и тромбоза оправдано использование смеси растворов гепарина в дозе 5,0–7,5 тыс. Ед, нитроглицерина в дозе 100–200 мкг и верапамила в дозе 2,5–5 мг. Целесообразно также использование гидрофильных интродьюсеров [6], проводников и катетеров. При неудачной пункции или спазме ЛА не рекомендуется использование локтевой артерии на этой же руке.

Для «сохранения» ЛА, в качестве доступа в своей работе мы решили использовать артерию кисти ниже бифуркации ЛА на глубокую ладонную ветвь ЛА (*deep palmar branch arteria radialis — DPB RA*) в области анатомической табакерки и ветвь поверхностной ладонной дуги. Катетеризация *DPB RA* на кисти позволяет сохранить неповрежденной ЛА на предплечье.

Целью работы явились разработка и внедрение в клиническую практику дополнительного артериального доступа верхней конечности при рентгено-

хирургических эндоваскулярных операциях у больных пожилого возраста.

### Материалы и методы

Катетеризация *DPB RA* в области анатомической табакерки была проведена 656 пациентам, из которых 356 (54,3%) были старше 60 лет. Катетеризация *ЛА* была проведена у 207 больных, 92 (44,4%) из которых — старше 60 лет. В исследование были включены пациенты старше 60 лет. Технику катетеризации *DPB RA* и *ЛА* проводили по методу Сельдингера с пункцией передней стенки артерии. Катетеризация *DPB RA* слева проведена у 20% больных, справа — у 80% больных, катетеризация *ЛА* слева проведена у 14% больных, справа — у 86% больных. Длительность наблюдения больных составила 14 мес. В исследовании нами был разработан и использован алгоритм катетеризации *DPB RA*, который включал: больной правша или левша, пульсация на *a. radialis*, *a. ulnaris*, *DPB RA*, АД на обеих руках, проба Аллена, пульсация на *DPB RA* с очередным пережатием *a. radialis* и *a. ulnaris*, УЗИ сосудов предплечья (в дистальном отделе) и кисти с определением диаметра артерий. Отсутствовала пульсация *DPB RA* (перед катетеризацией) у 2% больных и у 0,1% — отсутствовала пульсация на *ЛА*. Повторная (2 раза и более) катетеризация *DPB RA* была проведена у 8,4% больных, *ЛА* — у 1,9% больных. Контроль на наличие постпункционной окклюзии *DPB RA* осуществлен у 60% больных, *ЛА* — у 80,2%. Удален интродьюсер сразу после завершения процедуры у 98,9% больных обеих групп. Основные виды диагностических и лечебных вмешательств приведены в табл. 1.

Использованы следующие инструменты: интродьюсеры 5–7 Fr, пункционные иглы 21G и 18G, диагностические катетеры 5–6 Fr, GUID-катетеры 6–7 Fr. Для предотвращения спазма и тромбоза применяли внутриаартериальное введение смеси растворов нитроглицерина и гепарина.

Таблица 1

#### Распределение пациентов по видам диагностических и лечебных вмешательств, %

Коронарография	31,9
Аортоартериография нижних конечностей	9,4
Коронарография + стентирование	31,6
Стентирование	23,3
Другие	3,8

Проводили оценку времени рентгеноскопии (мин); поглощенной дозы (*mGy*); частоты осложнений; зависимости времени, затраченного на катетеризацию, от числа проведенных манипуляций; зависимости времени, затраченного на катетеризацию, от частоты проводимых манипуляций. При статистической обработке результатов использованы данные в виде медианы и интерквартильного размаха (*Me*; *Q25–Q75*).

### Результаты и обсуждение

По данным УЗИ сосудов предплечья и кисти, было отмечено, что диаметр левой и правой *DPB RA* у правой руки значимо не отличался. Диаметр *DPB RA* на обеих руках меньше, чем диаметр *a. radialis* в дистальной трети предплечья. Результаты УЗИ сосудов предплечья и кисти представлены на рис. 1.

Анализ измерения диаметра артерий предплечья и кисти показал, что у правой руки диаметр *DPB RA* как на правой, так и на левой кистях не имел достоверно значимых отличий. Диаметр *DPB RA* на обеих кистях имел меньший диаметр, чем *a. radialis* в дистальном отделе предплечья.

В работе оценивали время катетеризации *DPB RA*. Временем катетеризации артерии считали время от пункции кожи пункционной иглой до установки интродьюсера. На рис. 2 представлена зависимость времени, затраченного на катетеризацию *DPB RA* и *ЛА*, от числа проведенных манипуляций.

Результаты нашего исследования показали, что время, затраченное на катетеризацию *DPB RA* и *ЛА* после 50 процедур и более, не имело существенного различия и сокращалось более чем в 2 раза.

Анализ времени *Rg*-скопии при коронарной ангиографии доступом *DPB RA* показал, что при процедуре через *DPB RA* время *Rg*-скопии меньше, чем при лучевом доступе (рис. 3).

Анализ поглощенной дозы показал, что при доступе *DPB RA* поглощенная доза была выше (рис. 4).

Исходя из того, что *DPB RA* является продолжением *ЛА*, при процедурах доступом *DPB RA* возможны те же трудности и осложнения, что и при манипуляциях лучевым доступом. Наиболее частыми трудностями являлись спазм *ЛА* и извитость артерий верхней конечности и брахиоцефальных артерий.

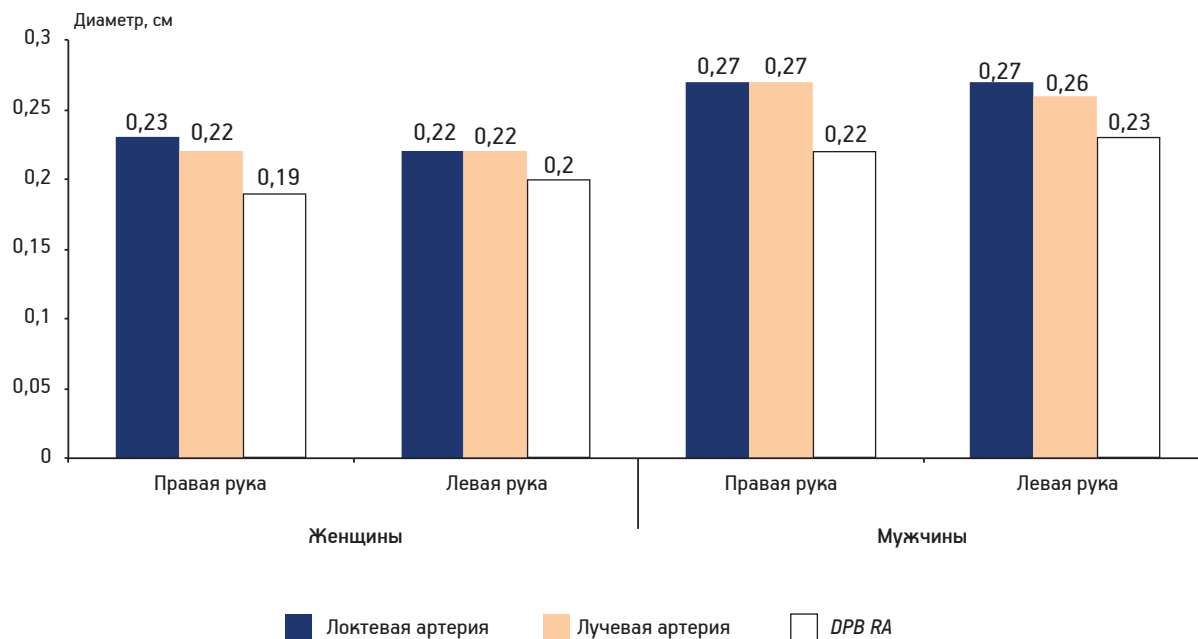


Рис. 1. Диаметр (данные представлены медианой) артерий предплечья и кисти (по данным УЗИ)

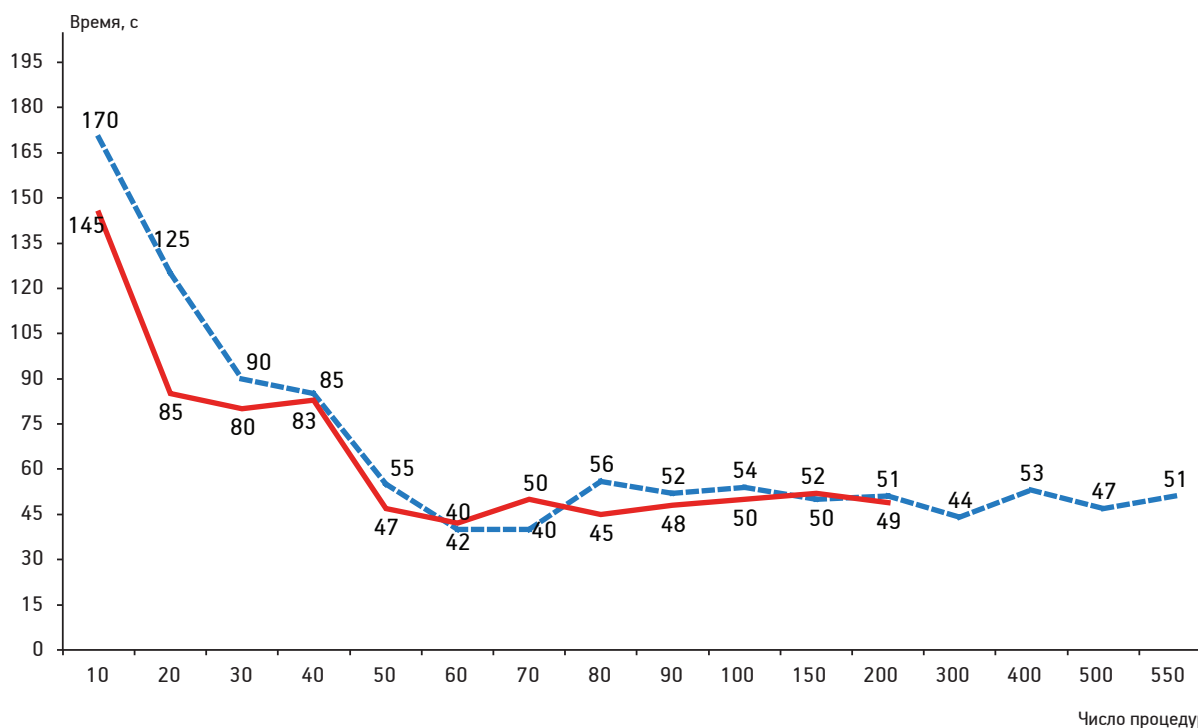


Рис. 2. Зависимость времени (данные представлены медианой), затраченного на катетеризацию, от числа проведенных манипуляций

В своей работе в целях профилактики и лечения спазма исходили из следующих принципов:

- 1) невозможность предвидения возникновения спазма в каждом конкретном случае [3], однако знать об этом надо (знать, чтобы предвидеть; предвидеть, чтобы действовать);
- 2) спазм возникает не плечевой, а только ЛА [3];

- 3) профилактика спазма перед процедурами: эффективная местная анестезия, введение внутриартериально нитратов и блокаторов кальциевых каналов, а также использование устройств 5Fг с гидрофильным покрытием [3];

- 4) при возникновении спазма: введение внутриартериально нитратов + блокаторов кальциевых каналов, аналгезия, седатация [3], инфильтраци-

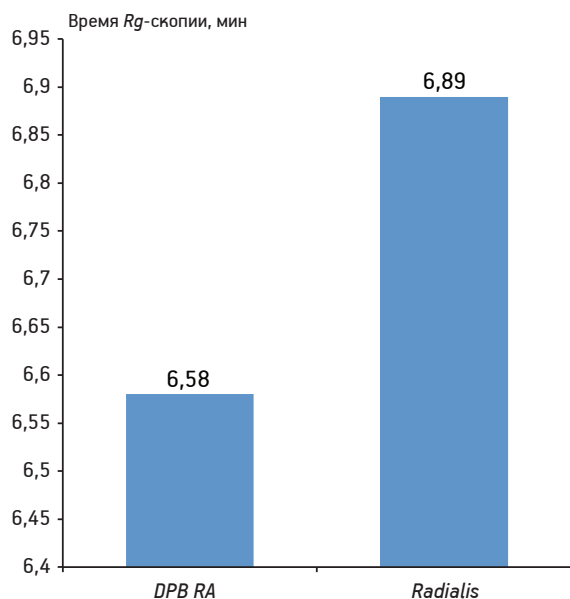


Рис. 3. Время Rg-скопии (данные представлены медианой) при коронарной ангиографии доступом DPB RA и через лучевую артерию

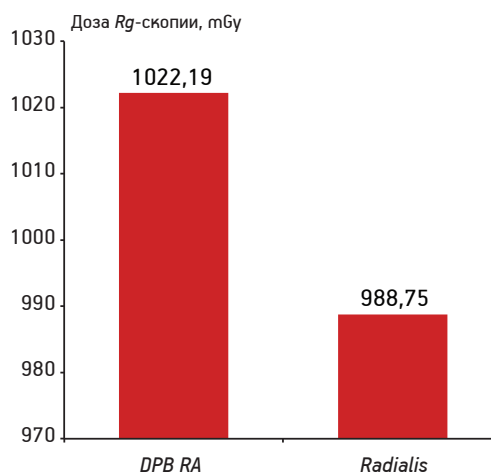


Рис. 4. Поглощенная доза Rg-скопии (данные представлены медианой) при коронарной ангиографии доступом DPB RA и через лучевую артерию

онная анестезия в проекции *a. radialis* в дистальной трети предплечья, регионарная блокада плечевого сплетения по Куленкампфу, горячий компресс на предплечье.

Осложнения при процедурах доступом DPB RA и ЛА представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Количество больных с осложнениями при эндоваскулярных процедурах, %**

Осложнение	DPB RA	<i>a. radialis</i>
Гематома <5 см	0,2	2
Гематома 5–10 см	0,2	2,4
Гематома (до локтевой ямки)	0,3	1
Отек (до 3 дней)	0,3	26,1
Большое кровотечение (гемотрансфузия)	–	0,5
Окклюзия DPB RA без ишемии пальцев кисти	1,5	–
Окклюзия <i>a. radialis</i> без ишемии пальцев кисти	–	3,9
Ишемия и некроз кожи в месте гемостаза	0,2	–
Инфицирование в месте пункции, артериит	–	1
Боль в месте пункции (до 3 дней)	0,2	1,5
Онемение (до 2–3 ч) одного и двух пальцев	0,6	1
Диссекция, разрыв артерий внутри конечности	0,3	0,5
Артериовенозная фистула DPB RA	0,2	–
Ложная аневризма	0,2	–
ОНМК	0,3	0,5
Смерть	0,2	0,5

**Выводы**

Доступ DPB RA, наряду с лучевым доступом, может быть использован в эндоваскулярной хирургии и имеет те же преимущества и недостатки, что и лучевой доступ, так как является его продолжением. Время Rg-скопии было меньше при доступе DPB RA, а поглощенная доза — выше, чем при лучевом доступе. При окклюзии DPB RA в месте пункции вероятность восходящего тромбоза гипотетически меньше, так как сохраняется кровоток по поверхностной ладонной дуге, что сохраняло лучевую артерию для последующих манипуляций, частота которых у больных пожилого возраста высока. При катетеризации DPB RA, окклюзий лучевых артерий не наблюдали. При катетеризации DPB RA отмечали меньше число доступобусловленных осложнений, что делает данный доступ более предпочтительным у гериатрических пациентов. Самый оптимальный доступ — тот, которым хорошо владеет рентгенохирург (еще лучше, когда несколькими доступами одинаково хорошо).

**Литература**

1. *Болезни сердца по Браунвальду: Рук. по сердечно-сосудистой медицине* / Под ред. П. Либби и др. (пер. с англ. под общ. ред. Р. Г. Оганова). М.: Рид Элсивер, 2010. Т. 1. Гл. 20.

2. Каледин А.Л., Кочанов И.Н., Архаров И.В. и др. Влияние реканализации хронической окклюзии передней межжелудочковой артерии на явления сердечной недостаточности у больных пожилого возраста // Успехи геронтол. 2012. Т.25. № 2. С. 301–304.

3. Bertrand O.F. Duke transradial advanced course. October 20. 2011.

4. Hamon M., Pristipino C., Di Mario C. et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups

on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology // EuroIntervention. 2013. Vol.8. № 11. P. 1242–1251.

5. Hetherington S.L., Adam Z., Morley R. et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: Changing patterns of vascular access, radial versus femoral artery // Heart. 2009. Vol.95. № 9. P. 1612–1618.

6. Kiemeneij F., Fraser D., Slagboom T. et al. Hydrophilic coating aids radial sheath intervention: A randomized double-blind comparison of coated and uncoated sheaths // Catheter Cardiovasc Interv. 2003. Vol.59. P. 161–164.

7. Ratib K. More than half of PCI cases in the United Kingdom use transradial access. TCT Daily Staff. October 30. 2012.

Adv. geront. 2014. Vol.27. №1. P. 115–119

A.L. Kaledin<sup>1</sup>, I.N. Kochanov<sup>1</sup>, S.S. Seletskiy<sup>1</sup>, I.V. Arharov<sup>1</sup>, T.Y. Burak<sup>1</sup>, K.L. Kozlov<sup>2</sup>

#### PECULIARITIES OF ARTERIAL ACCESS IN ENDOVASCULAR SURGERY IN ELDERLY PATIENTS

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 pr. Piskarevskiy, St. Petersburg 191015; e-mail: alkaledin@mail.ru; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: kozlov\_kl@mail.ru

In elderly patients, when performing endovascular cathlabs manipulation the radial and cubital accesses is preferable. We propose a new arterial access on the back surface of the hand in the anatomical snuffbox. Artery catheterization of the hand in the anatomical snuffbox preserves intact the radial artery in the forearm for subsequent potential surgical interventions.

**Key words:** artery in the forearm, palmar artery, radial artery, deep palmar branch of the radial artery

*Р. К. Кантемирова*

## ЗНАЧИМЫЕ ДЛЯ КЛИНИКО-ТРУДОВОГО ПРОГНОЗА ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: ibg@gerontology.ru

В статье рассмотрены факторы, значимые для клиничко-трудоого прогноза у пожилых больных с ИБС после хирургической ревааскуляризации миокарда. Показано, что для каждого уровня рассмотрения проблемы имеются свои значимые факторы. Кроме того, выделены наиболее существенные взаимосвязи изучаемых факторов. Полученные результаты позволяют точнее определять клиничко-трудоого прогноз пациентов с ИБС и разрабатывать эффективные программы их реабилитации.

**Ключевые слова:** пациенты пожилого возраста, ишемиическая болезнь сердца, хирургическая ревааскуляризация миокарда, клиничко-трудоого прогноз

В настоящее время ИБС остается одной из наиболее актуальных проблем медицины. Это обусловлено как ее широким распространением, хроническим медленно прогрессирующим характером течения, так и не до конца решенными вопросами ее лечения и профилактики [3]. Несмотря на достигнутые за последние годы заметные успехи в лечении ИБС, она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и причин смертности населения индустриально развитых стран. Особенно актуальна эта проблема для России, где распространенность, летальность и инвалидизация от ИБС значительно превышают аналогичные показатели развитых стран [4, 7]. Это обусловлено недостаточно широким использованием современных эффективных методов профилактики, диагностики и лечения ИБС [5].

Одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с разными формами ИБС сегодня считается хирургическая ревааскуляризация миокарда. В большинстве случаев она значительно улучшает качество жизни больного, его общее состояние, повышает физическую и трудовую активность, снижает риск возможных осложнений [6]. Однако при этом следует учитывать, что ближайшие и отдаленные результаты ревааскуляризации зависят не только от техники проведения оперативного вмешательства, но и от полноценно и ка-

чественно проведенных реабилитационных мер, определяющих восстановление физической работоспособности, качества жизни и профессиональной трудоспособности пациентов [1]. Важным звеном в комплексной системе реабилитации после хирургической ревааскуляризации миокарда является медико-социальная экспертиза больных ИБС, которая осуществляется исходя из оценки клиничко-функциональных, психологических и социальных факторов [4]. Это позволяет разрабатывать индивидуализированные схемы реабилитации и значительно повысить эффективность восстановительного лечения. В связи с этим, весьма актуальным и значимым представляется изучение значимых для клиничко-трудоого прогноза факторов у пациентов с ИБС после хирургической ревааскуляризации миокарда [2].

Цель исследования — выявление и оценка значимых для клиничко-трудоого прогноза факторов у пациентов пожилого возраста с ИБС, перенесших хирургическую ревааскуляризацию миокарда.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 175 пациентов 60–74 лет с ИБС, перенесших хирургическую ревааскуляризацию миокарда. Все пациенты подверглись тщательному клиничко-функциональному обследованию, а также были изучены их медико-социальные характеристики. Полученные результаты регистрировали в специально разработанной карте для оценки клиничко-трудоого прогноза у больных ИБС, перенесших реконструктивные вмешательства на коронарных артериях. В целом карта включала 145 признаков, распределенных на следующие блоки: общие сведения о больном, клиничко-функциональные факторы, включая ЭКГ, эхо-КГ, ЭКГ-мониторирование, велоэргометрию, а также факторы социального статуса (социально-бытовая диагностика, социально-средовая диагно-

стика, психологические факторы), профессиональные факторы, экспертное решение.

Для группы из 50 больных было дополнительно проведено компьютерное психодиагностическое тестирование с использованием трех тестов — шкалы профиля личности (тест «Мини-мульти»), шкалы теста Басса—Дарки (индекс враждебности, индекс агрессивности и выраженность каждого из компонент в структуре агрессивности), а также шкалы проективного теста Л. Сцонди, позволяющего (при использовании интерпретатора А. Б. Добровича) получать также информацию о наличии либо отсутствии у пациента эмоциональной лабильности и конфликтности.

В общей сложности, после добавления 29 психологических параметров, число анализируемых показателей составило 174. Для более глубокого изучения ключевых характеристик из первоначальной карты обследования были вычислены одномерные распределения значений признаков по их градациям (гистограммы). Сравнение результатов, полученных в выделенной подвыборке, с аналогичными данными по всему массиву показало аналогичность гистограмм, что позволяет говорить о репрезентативности использованной подвыборки.

Полученные результаты были обработаны с помощью методов регрессионного и корреляционного анализов с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 18. При сравнительной оценке вклада разных факторов в формирование клинико-трудоого прогноза больных ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с помощью регрессионного анализа было выделено шесть зависимых переменных, относящихся к разным уровням рассмотрения — клиническому, физиологическому, функциональному, психологическому и социологическому. В качестве независимых переменных были выбраны в каждом случае по несколько признаков из карты обследования. Для ключевых 33 признаков и 29 добавленных показателей были вычислены коэффициенты парной корреляции Пирсона, после чего были проанализированы значимые (до 0,01) коэффициенты.

### Результаты и обсуждение

При проведении регрессионного анализа на клиническом уровне в качестве зависимой переменной был определен вид оперативного вмешательства, а независимыми переменными были возраст пациента, ФК стенокардии до вмешательства, дестабилизация течения ИБС (острый инфаркт миокарда — ОИМ), количество пораженных артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии

(ЛКА), стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), стеноз огибающей ветви (ОВ), стеноз правой коронарной артерии (ПКА).

В результате, было выявлено, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносит дестабилизация течения ИБС (ОИМ) — стандартизованный коэффициент уравнения регрессии составил 0,416. Меньший вклад вносит стеноз ПКА, а на третьем ранговом месте был такой фактор, как возраст пациента. Остальные факторы были менее значимы.

На физиологическом уровне в качестве зависимой переменной был определен тип распространенности некроза. Независимыми переменными были выбраны количество пораженных артерий, стеноз ствола ЛКА, стеноз ПМЖВ, стеноз ОВ, стеноз ПКА.

По результатам статистической обработки было отмечено, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносит стеноз ПМЖВ (стандартизованный коэффициент уравнения регрессии равен 0,416). Второе ранговое место по значимости занимает стеноз ПКА, третье — количество пораженных артерий.

На функциональном уровне в качестве зависимой переменной было определено нарушение сократительной функции миокарда — ФВ. Независимыми переменными были выбраны ФК стенокардии, нарушения проводимости, наличие зон гипокинезии, акинезии, дискинезии, наличие регургитации.

В результате, коэффициенты уравнения регрессии по степени значимости были ранжированы следующим образом: наибольший вклад в формирование зависимой переменной внесло наличие зон гипокинезии, акинезии, дискинезии (стандартизованный коэффициент уравнения регрессии составил 0,336). Второе ранговое место занимало наличие регургитации, третье — нарушения проводимости.

На психологическом уровне в качестве зависимой переменной была выбрана степень ограничения способности к общению. Независимыми переменными выступали шкалы истероидности и психастении теста «Мини-мульти», шкала истероидности проективного теста Сцонди, эмоциональная лабильность и конфликтность (по интерпретатору теста Сцонди), раздражительность, негативизм, обидчивость, подозрительность, вербальная агрессия (шкалы теста Басса—Дарки).

Анализ полученных данных позволил установить, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносит степень выраженности истероидности (стандартизованный коэффициент

уравнения регрессии 0,622). Второе ранговое место занимает такой фактор, как выраженная эмоциональная лабильность. В то же время, степень выраженности психастении дает значимый отрицательный коэффициент в уравнении регрессии (напомним — речь идет о способности к общению в целом, а повышенную утомляемость вполне возможно учесть при нормальных взаимоотношениях). Существенная связь также была выявлена с ограничением способности к общению и конфликтностью. При этом отдельные компоненты агрессивности сами по себе не обладали такой значимостью.

На социальном уровне в качестве зависимой переменной была выбрана степень ограничения способности к трудовой деятельности. Независимыми переменными были выбраны дестабилизация течения ИБС (нестабильная стенокардия), дестабилизация течения ИБС (ОИМ), нарушения ритма, стадия ХСН.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносила дестабилизация течения ИБС (ОИМ) — стандартизованный коэффициент уравнения регрессии составил 0,774. Второе ранговое место среди факторов, обуславливающих ограничения способности к трудовой деятельности, занимала нестабильная стенокардия. Остальные факторы были менее значимы.

При изучении результатов корреляционного анализа было отмечено, что некоторые значимые корреляции были вполне тривиальны, однако они подтверждали общую валидность результатов. Так, возраст пациентов имел обратную корреляцию с усложнением характера выполняемой работы (–0,435), а степень экономической зависимости больного была положительно взаимосвязана с оценкой нарушений социально-бытового статуса (0,384), степенью утраты способности к самостоятельному проживанию (0,499), ограничению социальных контактов (0,401). В свою очередь, уменьшение социальных контактов было сопряжено с нарушениями мотивационной сферы (0,577). Интересно отметить, что при ограничении социальных контактов у работающих больных возрастали эмоциональные нагрузки, о чем свидетельствует положительная взаимосвязь данных факторов (0,541). С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что больной ИБС, испытывая явления психастении, основные силы тратит именно на работу, а на социальные контакты, не связанные с работой, их уже недостаточно. С другой стороны, социальные контакты могут в некоторой степени выполнять психотерапевтическую роль, а их огра-

ничение, соответственно, может привести к возрастанию психоэмоционального напряжения.

Весьма интересной представляется и выявленная положительная связь между степенью экономической зависимости и сложностью психоэмоциональной обстановки в семье (0,513). Ее значение состоит в том, что напряженные отношения в семье могут играть роль хронического стрессора, усугубляющего течение ИБС. В то же время, положение пациентов с кардиологической патологией, особенно перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, характеризуется высокой степенью экономической зависимости ввиду длительного нарушения их трудоспособности и частичной утерей профессиональных качеств. В последнем случае осложняется возможность рационального трудоустройства (0,539) и получения образования в показанной профессии (0,499), растет степень экономической зависимости (0,576), которая, в свою очередь, связана со сниженной возможностью рационального трудоустройства (0,373). В целом, частичная утеря профессионально важных качеств была связана с ограничением способности к трудовой деятельности (0,445) и ухудшением реабилитационного прогноза в целом (0,380). В свою очередь, ограничение способности к трудовой деятельности было взаимосвязано с низким уровнем социальной составляющей реабилитационного потенциала (0,424). При этом вполне закономерно выглядит выявленная взаимосвязь ограничения способности к трудовой деятельности и степени нарушений функции кровообращения (0,509). Заметим, что степень нарушений функции кровообращения значимо коррелировала как с реабилитационным потенциалом пациентов, так и с их реабилитационным прогнозом (коэффициенты корреляции составили, соответственно, 0,666 и 0,783). При этом понятия «реабилитационный потенциал» и «реабилитационный прогноз» также тесно связаны между собой, но отнюдь не идентичны (коэффициент корреляции 0,679).

Соответственно, пациенты с тяжелой степенью ХСН имеют наиболее неблагоприятный прогноз в плане как трудовой, так и социальной реабилитации, что ухудшает их реабилитационный потенциал и прогноз. Это, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на их клинический прогноз через психоэмоциональные взаимосвязи.

Учитывая значимость психоэмоционального статуса пациентов в развитии и прогнозе ИБС [2, 4, 5], были изучены взаимосвязи результатов психодиагностических тестов и некоторых признаков первоначальной карты обследования. В результате, было выявлено, что выраженность

склонности к психопатическим реакциям (шкала Pd профиля личности) положительно коррелирует с ограничением социальных контактов (0,373). Учитывая взаимосвязь последнего фактора с психоэмоциональным напряжением у работающих пациентов, вклад психопатических реакций в развитие и прогноз ИБС становится очевидным. Также шкала Pd была взаимосвязана с выраженностью мотивационных нарушений (0,368). Выявленная взаимосвязь может иметь значение, если учесть, что для пациентов с ИБС весьма важна мотивация к лечению. Приверженность больного к терапии играет огромную роль именно в случае наличия ИБС, что обусловлено хроническим течением заболевания и необходимостью пожизненного лечения. Для этого необходимо, как выясняется, прежде всего, нормальное общение с врачами и близкими. При ограничении способности к общению наблюдают существенно низкую приверженность терапии, — соответствующий коэффициент корреляции весьма высок и составляет 0,700.

Ряд интересных взаимосвязей обнаружен для степени выраженности шкалы лжи теста «Минимум». При выраженности этой шкалы больные в меньшей степени испытывают чувство вины (корреляция с соответствующей шкалой теста Басса—Дарки составила  $-0,530$ ), ощущение обиды ( $-0,447$ ). С одной стороны, это вполне благоприятный факт, поскольку способствует стабилизации эмоционального состояния пациента. Однако связанное с выраженностью шкалы L иллюзорное облегчение существенным образом коррелирует с ограничением способности к самоконтролю (0,575), которое, в свою очередь, было связано с ограничением способности к обучению (0,632). Это может затруднить трудовую реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде в случае необходимости профессионального переобучения, адаптации на рабочем месте.

Некоторые из выявленных корреляций позволяют предположить у пациентов с ИБС наличие

ряда клинических синдромов. Так, обнаруженная взаимосвязь степени выраженности шкалы истероидности со шкалами психастении (0,795), ипохондрии (0,812), а также аутичности (0,730) может указывать на выраженность у части больных астеноневротического синдрома.

### Заключение

Таким образом, совместный регрессионный и корреляционный анализ клинических, социальных и психологических факторов позволил выявить наиболее существенные факторы, связанные с оценкой клиничко-трудового прогноза у пожилых пациентов с ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

### Литература

1. Акопов И.М. Оптимизация санаторного восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
2. Евсюков А.А. Оптимизация ведения больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами на амбулаторном этапе (клинический, социально-психологический и реабилитационный аспекты): Автореф. дис. канд. мед. наук. Красноярск, 2010.
3. Кантемирова Р.К., Ишутина И.С., Заболотных И.И. и др. Взаимосвязь клиничко-функциональных показателей системы кровообращения с ограничениями жизнедеятельности у больных сахарным диабетом // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. 2012. Вып. 20/2. № 22(141). С. 35–39.
4. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Чернякина Т.С. и др. Состояние и динамика показателей повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пожилого возраста по СПб в период 2006–2012 гг. // В сб.: Материалы XVIII Рос. нац. конгр. с междунар. участием «Человек и его здоровье». СПб., 2013. № 4 (54). С. 14–16.
5. Овесян З.Р. Клиническое течение, состояние коронарного русла и шунтов у больных ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда (среднеотдаленные результаты): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006.
6. Khan F.M., Kulaksizoglu B., Cilingiroglu M. Depression and coronary heart disease // Curr. Atheroscler. Rep. 2010. Vol. 12. Iss. 2. P. 105–109.
7. Mittag O., Meyer T. The association of depressive symptoms and ischemic heart disease in older adults is not moderated by gender, marital status or education // Int. J. Publ. Hlth. 2012. Vol. 57 (Iss. 1). P. 79–85.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 120–123

R. K. Kantemirova

#### FACTORS SIGNIFICANT FOR CLINICAL-AND-LABOR PROGNOSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

G. A. Albrecht St. Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; e-mail: ibg@gerontology.ru

Factors significant for clinical-and-labor prognosis in elderly patients with ischemic heart disease after surgical myocardial revascularization are considered. It is demonstrated that each level of the problem in consideration has its own significant factors. Besides, the most essential correlations between investigated factors are marked out. The results obtained would allow determining clinical-and-labor prognosis for patients with ischemic heart disease more correctly and develop the efficient programs aimed at their rehabilitation.

**Key words:** elderly patients, ischemic heart disease, surgical myocardial revascularization, clinical-and-labor prognosis

Н. О. Захарова<sup>1</sup>, О. Г. Яковлев<sup>2</sup>, Е. В. Тренева<sup>1</sup>

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, УРОВНЯ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ И ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: geriatry@mail.ru;

<sup>2</sup> Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн, 443063 Самара, ул. XXII Партсъезда, 43

В статье освещены некоторые аспекты состояния здоровья ветеранов боевых действий Самарской области. Отмечена взаимосвязь уровня социальной адаптации, качества жизни комбатантов и темпа старения. В результате исследования показано влияние хронического посттравматического стрессового нарушения на возникновение психосоматической патологии и развитие ускоренного старения ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** качество жизни, посттравматическое стрессовое нарушение, ветераны боевых действий, артериальная гипертензия, биологический возраст, ускоренное старение

Современная история характеризуется ростом международного терроризма и локальных вооруженных конфликтов. Эта негативная ее сторона не обошла и Россию. Участие Вооруженных Сил СССР и Российской Федерации в ряде вооруженных конфликтов и войн 1980–90-х гг., преимущественно в Афганистане (1979–1989 гг.), и контртеррористическая операция на Северном Кавказе (1994–2002 гг.) определило появление в структуре населения России особой социальной группы — ветераны и инвалиды боевых действий [7]. Эти понятия определены Федеральными законами «О ветеранах» от 12.01.1995 г. и «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон “О ветеранах”» от 17.11.1999 г.

По мнению ряда авторов, ветераны боевых действий наиболее подвержены раннему развитию и быстрому прогрессированию соматической патологии на фоне перенесенного психоэмоционального стресса боевой обстановки [1, 8, 11, 12]. В настоящее время в Министерстве обороны РФ на пенсионном обеспечении числятся более 78,5 тыс. ветеранов боевых действий, в их числе более 34 тыс. инвалидов. Гражданские больничные учреждения, ориентированные на преимущественное

оказание плановой стационарной помощи ветеранам войн, включают 67 госпиталей для ветеранов войн и отделения республиканских и областных больниц. Общая коечная мощность госпиталей для ветеранов войн составляет 18 500 коек, на базе которых ежегодно получают лечение более 300 тыс. человек. Несмотря на столь обширную сеть медицинских учреждений, потребности ветеранов в лечебно-профилактической помощи удовлетворяются не в полном объеме [9, 10].

Цель исследования — оценка особенностей состояния здоровья, удовлетворенности качеством жизни, степени психической адаптации и показателей биологического возраста (БВ) ветеранов боевых действий из числа контингента, проживающего на территории Самарской области, для разработки в последующем методов диагностики и профилактики геронтогенеза у комбатантов.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Центра для медицинской и медико-психологической реабилитации участников боевых действий, контртеррористических операций и членов семей погибших военнослужащих Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн (СОКГВВ).

Общий объем клинико-физиологического материала составил 60 человек. Основная группа — 31 мужчина, средний возраст  $53,13 \pm 2,9$  года, страдающий гипертонической болезнью II стадии, артериальной гипертензией II степени, высокого риска, принимавшие участие в боевых действиях на территории Афганистана (1979–1989 гг.) и Чеченской Республики (1994–2002 гг.). Контрольную группу составили 29 мужчин, средний возраст  $49,18 \pm 2,7$  года, без клинико-инструментальных проявлений сердечно-

сосудистой патологии, принимавшие участие в боевых действиях на территории Афганистана и Чеченской Республики. Срок службы в условиях боевых действий у обследуемого контингента составил  $14 \pm 4,6$  мес. У всех обследованных в анамнезе присутствовал факт перенесенного боевого стресса (ведение боевых действий).

Для получения сведений о состоянии здоровья ветеранов боевых действий Самарской области произведен ретроспективный анализ годовых отчетов СОКГВВ. Для определения признаков посттравматического стрессового расстройства использовали адаптированный «Миссисипский опросник для боевого посттравматического стрессового расстройства» (США, 1985) [6].

Оценку удовлетворенности качеством жизни производили в соответствии с психологической методикой «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ) [3].

Определение интегрального биологического возраста организма осуществляли с использованием методики Киевского НИИ геронтологии методом множественной регрессии биомаркеров [2, 4, 5]. Применяли набор количественных показателей важнейших физиологических функций организма человека, значительно изменяющихся в процессе инволюции.

Использовали следующие формулы:

$$BV_1 = 26,985 + 0,215 \cdot АДС - 0,149 \cdot ЗД_{ввид} - 0,151 \cdot СБ + 0,723 \cdot СОЗ;$$

$$BV_2 = 44,3 + 0,68 \cdot СОЗ + 0,40 \cdot АДС - 0,22 \cdot АДД - 0,004 \cdot ЖЕЛ - 0,11 \cdot ЗДВ + 0,08 \cdot ЗД_{ввид} - 0,13 \cdot СБ,$$

где  $BV$  — биологический возраст,  $АДС$  и  $АДД$  — артериальное давление систолическое и диастолическое, мм рт. ст. (измеряли по общепринятой методике с помощью откалиброванного стрелочного сфигмоманометра на правой руке, в положении сидя, трижды с интервалом 5 мин; в расчете учитывали наименьшую величину);  $ЗДВ$  — продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха, с (измеряли в положении сидя, трижды с интервалом 5 мин с помощью секундомера; в расчете учитывали наибольшую величину);  $ЗД_{ввид}$  — продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха на глубоком выдохе, с (измеряли в положении сидя, трижды с интервалом 5 мин с помощью секундомера; в расчете учитывали наибольшую величину);  $ЖЕЛ$  — жизненная ёмкость легких (измеряли в положении сидя, не менее чем через 2 ч после приема пищи, спирометром Spirolab II);  $СБ$  — статическая балансировка;

определяли при стоянии испытуемого на левой ноге (правая нога прижата или находится около средней трети голени), без обуви, глаза закрыты, руки опущены вдоль туловища (без предварительной тренировки); допустимы балансировка с изменением положения рук и ног, с последующим возвращением в исходное положение; продолжительность  $СБ$  измеряли с помощью секундомера, трижды с интервалом 5 мин, учитывали наилучший результат;  $СОЗ$  — субъективная оценка здоровья; использовали стандартную анкету из 29 вопросов.

Определение сосудистого биологического возраста производили автоматически сфигмоманометром «Vasera VS-1000» (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике в горизонтальном положении больного после 10-минутного отдыха, через 3–4 ч после еды, с регистрацией сфигмограмм на руках и ногах. С помощью объемной сфигмографии на приборе рассчитывали  $BV$  артерий ( $BV_3$ ), определяемый по графику с учетом полученных значений лодыжечно-плечевой скорости распространения пульсовой волны. Также для расчета  $BV_3$  использовали параметры фактического возраста пациента, роста и массы тела, введенные в меню программы, и стандартного статистического отклонения скорости распространения пульсовой волны.

После определения  $BV$  производили вычисление  $\PhiК$  старения и определение темпа старения организма.

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета Statistica 6.0 (Stat. Soft Inc., USA). Использовали параметрические методы. Рассчитывали средние показатели по группам, для всей выборки ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Проводили проверку нормальности распределения выборки по возрасту, полу и другим параметрам с помощью критериев Колмогорова и Лилиефорса. Сравнение межгрупповых различий проводили с использованием дисперсионного анализа Anova. Результаты считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В соответствии с данными статистики СОКГВВ за период с 2010 по 2012 г., на лечении в Центре для медицинской и медико-психологической реабилитации, развернутого на базе госпиталя, находились 4 715 ветеранов боевых действий в Афганистане и участников контртеррористических операций на Северном Кавказе, уволенных в запас (табл. 1).

**Структура больных, прошедших лечение в Самарском областном клиническом госпитале для ветеранов войн (СОКГВВ)**

Год	Участники контртеррористических операций, уволенные в запас		Участники боевых действий в Афганистане		Общее количество пациентов, пролеченных в СОКГВВ	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>Всего прошли реабилитацию на базе СОКГВВ</i>						
2010	530	10,39	892	17,54	5101	100
2011	601	12,09	916	18,43	4971	100
2012	803	16,12	950	19,07	4982	100
<i>Отделение дневного пребывания Центра для медицинской и медико-психологической реабилитации</i>						
2010	154	41,5	166	44,7	371	100
2011	170	45,7	158	42,4	372	100
2012	184	50,1	134	36,5	367	100
<i>Отделение круглосуточного пребывания Центра для медицинской и медико-психологической реабилитации</i>						
2010	376	30,8	749	61,4	1220	100
2011	431	33,78	758	59,4	1276	100
2012	619	40,7	816	53,8	1518	100

Таблица 2

**Сравнительное количество ветеранов разных войн, прошедших лечение в СОКГВВ**

Год	Ветераны боевых действий, %	Участники и инвалиды Великой Отечественной войны, %
2010	27,9	50,4
2011	30,9	45,0
2012	35,2	35,0

Из табл. 1 следует, что в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению пролеченных в стационаре ветеранов боевых действий. В 2012 г. количество госпитализаций ветеранов превысило количество инвалидов и участников Великой Отечественной войны, прошедших лечение в СОКГВВ (табл. 2).

Также отмечается неуклонный рост госпитализаций ветеранов боевых действий в отделение круглосуточного пребывания (1 125 человек — в 2010 г., 1 435 пациентов — в 2012 г.); в отделении для дневного пребывания прослеживается тенденция к некоторому снижению числа пациентов (320 пролеченных — в 2010 г., 318 — в 2012). Следовательно, ежегодно увеличивается число пациентов — ветеранов боевых действий, нуждающихся в квалифицированной медицинской помощи и пристальном наблюдении медицинского персонала.

Обращает на себя также внимание изменение структуры заболеваемости у данного контингента больных (табл. 3).

Основную часть составили больные с патологиями нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, дыхательной систем. Прослеживается отчетливая тенденция к росту нервной и сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на средний возраст большинства пациентов, у многих из них отмечали наличие полиморбидной патологии — сосуществование одновременно нескольких заболеваний, зачастую отягчающих течение друг друга.

По результатам Миссисипского опросника для диагностики боевого посттравматического стрессового расстройства для ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией, характерны хронические посттравматические стрессовые нарушения, средний показатель  $87,6 \pm 10,8$  балла. Среди комбатантов без патологии сердечно-сосудистой системы хорошо адаптированными являются 20,7% (6) респондентов ( $54,8 \pm 2,6$  балла), однако данные значения являются пороговыми с нарушением адаптации. У 23 испытуемых, также как и в основной группе, диагностированы хронические посттравматические нарушения (средний показатель  $72,73 \pm 8,1$  балла), что не имеет достоверных различий с основной группой ( $p > 0,05$ ). Основными проявлениями психического расстройства являются: интрузия в виде периодических навязчивых дистрессирующих воспоминаний, травмирующих событий, интенсивный психологический дистресс под воздействием событий, сим-

Таблица 3

## Структура заболеваемости ветеранов боевых действий, прошедших лечение в СОКГВВ

Патология	Выявляемость патологии, %		
	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Нервной системы	57,91	60,38	63,09
Сердечно-сосудистой системы	37,0	40,20	44,95
Пищеварительной и гепатобилиарной систем	32,41	29,46	37,6
Мочеполовой системы	18,56	16,94	17,60
Дыхательной системы	13,08	13,7	14,14
Опорно-двигательной системы	14,62	11,60	10,49
Другие	8,93	8,83	6,78

Таблица 4

## Показатели календарного (КВ) и биологического возраста (БВ) у ветеранов боевых действий

Возраст, лет	Основная группа, лет	Контрольная группа, лет
КВ	53,16±2,3	49,18±2,7
БВ <sub>1</sub>	64,61±3,4 <sup>1)*, 3)*</sup>	58,0±3,2 <sup>2)*</sup>
БВ <sub>2</sub>	63,29±2,76 <sup>1)*</sup>	56,7±3,4 <sup>2)*</sup>
БВ <sub>3</sub>	62,61±3,06 <sup>1)*, 3)*</sup>	57,4±2,46 <sup>2)*</sup>
БВ <sub>1</sub> -КВ	11,45±2,76	8,82±0,51
БВ <sub>2</sub> -КВ	11,0±0,46	7,52±0,77
БВ <sub>3</sub> -КВ	9,45±0,76	8,22±0,24

<sup>1)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с календарным возрастом основной группы; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с календарным возрастом контрольной группы; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Статистически обработанные результаты данного исследования представлены в табл. 4.

При анализе показателей БВ испытуемых отмечали достоверное различие при сравнении с календарным возрастом (КВ) в обеих группах. При этом достоверных различий между показателями БВ не выявлено, следовательно, все три метода диагностики старения сопоставимы. Получена достоверная разница между интегральным БВ, определяемым по формуле 1, и возрастом артерий, измеренных в основной группе, в сравнении с контрольной группой.

Для лиц 35–65 лет при использовании метода определения БВ по формуле В. П. Войтенко и соавт. нет необходимости в дополнительном показателе должного БВ, так как исследуемая возрастная группа находится в центре регрессии. В связи с этим, в качестве характеристики степени постарения индивидуума по сравнению со сверстниками достаточно использовать разность БВ и КВ.

волизирующих или имеющих сходство с аспектами травматических событий. Избегание проявляется эмоциональной гипестезией, чувством отчуждения от окружающих, снижением способности к сопереживанию и душевной близости с другими людьми, неуверенностью в будущем. Для гиперактивности среди ветеранов боевых действий характерны: трудность засыпания и поверхностный сон, повышенная раздражительность или вспышки гнева, повышенная бдительность и избыточная реакция на внезапные раздражители.

Таким образом, среди испытуемых преобладает, в основном, пассивно-оборонительный тип психической дезадаптации с интрапсихической направленностью, и в меньшей мере — активно-оборонительный (преимущественно адаптированный).

При анализе результатов, полученных при использовании методики УСФ, выявлено, что в основной группе испытуемых удовлетворенность уровнем жизни значительно ниже, чем в контрольной (12,9 и 48,2%, соответственно). Социальная фрустрированность, являясь следствием реальной социальной ситуации, носит личностный характер, определяя стрессогенность социальных фрустраторов. Основными фрустрирующими факторами для ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией, являются неудовлетворенность уровнем здоровья и работоспособностью, в то время как для контрольной группы испытуемых в роли таких факторов выступают, в основном, относительно низкое положение в обществе и социально-экономический статус. Оценка конкретных параметров социальной фрустрированности позволяет наполнить конкретным внутренним содержанием и понятие качества жизни с позиций социального функционирования личности и ее адаптивных возможностей. Следует отметить, что длительное дестабилизирующее действие социально-фрустрирующих факторов формирует напряженность адаптивных механизмов и парциальную дезадаптацию (предболезнь), а при малоэффективной психологической защите и отсутствии социальной поддержки — тотальную психическую дезадаптацию (болезнь), приводящую впоследствии к возникновению психосоматической патологии и, как следствие, снижению качества жизни.

Изучение темпов возрастных изменений у ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией, и сопоставимого контингента без клинико-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии проводили тремя способами.

На основании разницы между КВ и БВ оценивали темп старения пациентов. Из результатов исследования, представленных в табл. 4, видно, что БВ в обеих группах ветеранов боевых действий значительно превышает КВ. В соответствии с классификацией темпов старения [7], для пациентов основной группы характерен V ФК старения, характеризующийся самым неблагоприятным, резко ускоренным темпом старения. Для испытуемых контрольной группы характерен IV ФК старения, определяющий ускоренное старение организма.

### Заключение

В нашей работе установлено, что качество жизни ветеранов боевых действий значительным образом связано с уровнем их психической адаптации. Нарушения личностно-средового взаимодействия за счет снижения функциональных резервов организма приводят к формированию психосоматических расстройств у комбатантов. Артериальная гипертензия у ветеранов боевых действий носит стресс-индуцированный характер, так как раннее проявление болезни связано с усилением стрессорных нагрузок. Увеличение биологического возраста испытуемых, ассоциированное со снижением психической адаптации, свидетельствует об ускоренном старении ветеранов боевых действий. Резко ускоренный тип старения ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией, свидетельствует о возраст-ассоциированном характере сердечно-сосудистой патологии, наиболее отягчающем и искажающем физиологическое старение организма. Отсутствие достоверных показателей между разными способами определения биологического возраста свидетельствует о сопоставимости полученных результатов и о взаимозаменяемости методик. Соответствие интегрального

возраста биологическому возрасту артерий подтверждает гипотезу о соответствии биологического возраста организма возрасту сосудов.

Таким образом, ветераны боевых действий представляют собой особую категорию населения, которая нуждается как в медицинской, так и в медико-психологической помощи.

### Литература

1. Алишев Н.В., Цыган В.Н., Драбкин Б.А. и др. Психологический стресс и соматические заболевания у ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 2. С. 276–285.
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Беребин М.А. Методика для психоневрологической диагностики уровня социальной фрустрированности и её практическое применение: Метод. рекомендации. СПб.: Лаб. клин. психол. Психоневрол. ин-та им. В.М. Бехтерева, 2004.
3. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полухов А.М. Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев, 1984.
4. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
5. Медицинская реабилитация раненых и больных / Под ред. Ю.Н. Шанина. СПб.: Спец. лит., 1997.
6. Панкратова С.А., Раскина Т.А., Шибанова И.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у бывших участников боевых действий // Мед. в Кузбассе. 2011. Т. 10. № 1. С. 19–24.
7. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / Под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина, 2004.
8. Юрьев В.К., Медик В.А., Хорошевская А.И. и др. Состояние здоровья и удовлетворенность качеством медицинского обслуживания ветеранов вооруженных конфликтов и войн // Вестн. Рос. ВМА. 2010. № 1(29). С. 160–162.
9. Costa D.L., Kahn M.E. Health, wartime stress, and cohesion: evidence from Union Army veterans // Demography. 2010. № 47 (1). P. 45–66.
10. Nicholson A., Fuhrer R., Marton M. Psychological distress as a predictor of CHD events in men: The effects of persistence and components of risk // Psychosom. Med. 2005. Vol. 67. P. 522–530.
11. Petty F., Brannan S., Casada J. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open-label study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 16. P. 331–337.

N. O. Zakharova<sup>1</sup>, O. G. Yakovlev<sup>2</sup>, E. V. Treneva<sup>1</sup>

#### COMPLEX ESTIMATION OF THE STATE OF HEALTH, QUALITY OF LIFE, LEVEL OF PSYCHOLOGICAL ADAPTATION AND RATES OF SENESCENCE OF WAR VETERANS, SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup> Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru; <sup>2</sup> Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans, 43 ul. XXII Partysyezda, Samara 443063; e-mail: sokgv@mail.ru

The article presents some aspects of the health status of the veterans of the Samara region. Intercommunication is marked between the level of social adaptation, quality of life and rate aging combatants. The study shows the effect of chronic posttraumatic stress disorder on the occurrence of psychosomatic pathology and development of senescence combat veterans suffering from arterial hypertension.

**Key words:** quality of life, post-traumatic stress disorder, veterans of the war, arterial hypertension, biological age, senescence

*Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова*

## ЗНАЧИМОСТЬ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru

Для установления прогностического значения возраст-ассоциированных и патогенетически взаимосвязанных в развитии ХСН процессов ПОЛ, эндогенного субклинического воспаления, апоптоза, саркопении, интерстициального фиброза миокарда в отношении риска смертности и выживаемости впервые сопоставлены результаты эхокардиографического обследования, иммуноферментного анализа, биоимпедансметрии со шкалой Сиэтлской модели ХСН, выполненное у 84 пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией II стадии. Установлено, что повышение активности маркеров прогрессирования ХСН сопряжено с увеличением риска смерти больных. Определены наиболее значимые показатели в оценке риска смерти и прогноза ХСН у пожилых пациентов, их своевременная коррекция позволит предполагать увеличение продолжительности жизни больных.

**Ключевые слова:** старение, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, риск смерти, прогноз

Высокая распространенность и смертность больных с ХСН, увеличивающиеся с возрастом, несмотря на достигнутый прогресс в разработке стратегии и тактики её терапии, ставят поиск надежных предикторов развития и прогрессирования ХСН в разряд актуальных проблем кардиологии. В связи с мировой тенденцией увеличения продолжительности жизни населения, число больных пожилого возраста с ХСН неуклонно повышается. По данным эпидемиологических исследований последних лет, в РФ выявлено более 8 млн человек с выраженными признаками ХСН, среди которых более 3 млн имели III–IV ФК заболевания [1]. У 80 % больных ХСН ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ). Распространенность ХСН в возрастной группе 25–59 лет составляет 1%, 65–74 года — 4–5 %, старше 75 лет — около 10 %.

За один год в РФ умирают 880–986 тыс. больных с ХСН [5]. Средняя пятилетняя смертность во всей популяции больных с ХСН с учетом начальных и умеренных стадий составляет 65 %

мужчин и 47 % женщин [17]. Ежегодная смертность больных с ХСН II–III стадии достигает 80 % [8].

Основными этиологическими факторами развития ХСН у людей старшего возраста признана АГ как наиболее распространенная патология после 40 лет, а также ИБС. Последняя при неосложненном течении обуславливает, как правило, относительно ограниченное поражение миокарда, в то время как АГ по мере прогрессирования заболевания вызывает диффузное распространение интерстициального миокардиального фиброза.

Уточнение индивидуального прогноза больного с ХСН — важная задача, решение которой позволяет определять рациональную тактику его ведения, сократить вероятность госпитализаций, улучшить качество жизни.

Значение ставших рутинными показателей в оценке прогноза ХСН — сниженного сердечного выброса, увеличения ЧСС, диастолического размера левого желудочка, уровня натрийуретического пептида в сыворотке крови и некоторых других — доказано и подтверждено.

В международной практике широко применяют Сиэтлскую модель ХСН (Seattle Heart Failure Model, SHFM) [15], позволяющую прогнозировать выживаемость, смертность, среднюю продолжительность жизни пациента. При её разработке авторы считали основной задачей использование для построения прогноза только доступных в ежедневной медицинской практике клинико-лабораторных параметров: САД, ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина, мочевой кислоты, общего холестерина и других с учетом назначенной медикаментозной терапии и применения вспомогательных устройств.

В последнее десятилетие произошло изменение концепции патогенеза ХСН в пользу интегральной модели, объединяющей предыдущие представления о систолической и диастолической дисфункции, нейрогуморальных сдвигах и учитывающей новые научные факты [3]. Выделены

новые биомаркеры ХСН, подтверждающие роль нарушений перекисного гомеостаза, эндогенного субклинического воспаления, апоптоза, интерстициального фиброза, саркопении и других факторов, что требует изучения и уточнения прогностической ценности указанных параметров.

Перечисленные показатели служат отражением процессов, объединенных между собой общим патогенезом в развитии ХСН: активация перекисного окисления, ослабление антиокислительной защиты, включение механизмов воспаления вызывают повышение интенсивности апоптозной гибели клеток миокарда, их частичное или значительное замещение соединительнотканными элементами на фоне инволютивной саркопении, приводят к уменьшению функционально эффективной массы миокарда, формированию миокардиальной дисфункции и ХСН.

Сопоставление результатов оценки выраженности основных патогенетических процессов, определяющих развитие и прогрессирование ХСН, с показателями выживаемости, риска смертности в ближайшие 1–5 лет и средней продолжительности жизни, вычисленными по шкале Seattle Heart Failure Model, ранее не проводилось, его выполнение позволит более детально охарактеризовать их роль в определении исхода заболевания.

Цель исследования — установка прогностического значения индикаторов активности процессов перекисного гомеостаза, эндогенного субклинического воспаления, апоптоза, саркопении, интерстициального фиброза миокарда у больных пожилого возраста с АГ в отношении выживаемости и риска смертности из-за развития ХСН.

### Материалы и методы

Проведено комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование 84 пациентов пожилого возраста, страдающих АГ II стадии, средний возраст —  $68,3 \pm 1,8$  года, длительность АГ —  $8,6 \pm 1,4$  года. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, ГБ III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Миокардиальную дисфункцию верифицировали эхо- и доплерокардиографическими методами с применением УЗ-сканера «MyLab15» (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ, массу мио-

карда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ), ФВ. Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста шестиминутной ходьбы [1].

Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП), секретируемого кардиомиоцитами желудочков, который признается биомаркером левожелудочковой дисфункции, более чувствительным и специфичным по сравнению с эхо-КГ в отношении предсказательной ценности развития ХСН [4], исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Выраженность саркопении — возраст-ассоциированного снижения мышечной массы и силы мышц, признаваемой Американским центром контроля и профилактики заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention, CDC) одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [14], оценивали по предложенному нами индексу мышечной массы — отношению содержания мышечной массы, определенной методом биоимпедансметрии с помощью японского анализатора «Tanita», к общей массе тела.

Интенсивность интерстициального миокардиального фиброза оценивали при сопоставлении результатов разных методов исследования — расчета объёмной фракции интерстициального коллагена (ОФИК, %) по методике J. Shirani и соавт. [16] (1992) и определения концентрации сывороточных маркеров его обмена. Содержание предшественника матричной металлопротеиназы-1 (PRO-MMP1, R&D Systems, США), её тканевого ингибитора — ТИММП-1 (eBioscience, США), ТФР- $\beta$ 1 (DRG, Германия), концентрации N-концевого предшественника МНУП-*Nt-proBNP* (Biomedica, Австрия) в сыворотке крови устанавливали с помощью метода твердофазного ИФА, основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послыйного связывания со специфичными антителами.

Для оценки напряженности перекисного гомеостаза определяли окислительный потенциал ЛПНП по уровню МДА в ЛПНП (мкмоль/л) после предварительной активации ПОЛ в сыворотке крови водным раствором  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  [Куликова А. И. и др., 2008]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности фермента СОД в у.е./мл [Костюк В. А. и др., 1990], общей антиокислительной активности в сыворотке крови (ОААС) в % [Галактионова Л. П. и др., 1998].

Роль субклинического воспалительного процесса в патогенезе АГ и метаболических нарушений оценивали по концентрации в сыворотке крови неспецифических маркеров эндогенного воспаления — С-РБ и *TNF-α*. Содержание С-РБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) с использованием набора реактивов «Вуо-Systems» (Испания) при длине волны 340 нм и выражали в мг/л. Уровень активности С-РБ выступает в качестве прогностически неблагоприятного фактора в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Содержание первичного медиатора воспаления *TNF-α* оценивали с помощью твердофазного ИФА, используя набор реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), содержащих моноклональные антитела к *TNF-α*.

Уровень сывороточной каспазы-3 — ключевого фермента центрального перекрестка активации апоптоза — оценивали с помощью ферментно-связанного иммуносорбентного анализатора «Human Caspase-3» компании «Bender MedSystems GmbH» (Австрия).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как  $M \pm m$  (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программе Statistica 8.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ . Сопряженность связи между исследуемыми показателями оценивали по критерию  $\chi^2$ . Прогностическая значимость исследованных показателей у больных с ХСН с разной степенью риска смертности определена по их весовым коэффициентам с помощью системного многофакторного анализа по методике Б. А. Углова и соавт. (1993).

### Результаты и обсуждение

По результатам оценки риска смерти по модели SHFM, пациенты были разделены на три подгруппы — с низким (<25%), средним (25–50%) и высоким риском смертности (>50%) в ближайшие 5 лет. В выделенных группах больных установлены достоверные отличия показателей, свидетельствующих о степени выраженности эндогенного воспаления, нарушений перекисного гомеостаза, апоптоза, интерстициального фиброза. Их результаты отражены в табл. 1.

Концентрация биомаркера левожелудочковой дисфункции — *NTproBNP* в сыворотке крови больных с высоким риском сердечно-сосудистой

смертности достоверно превышала аналогичный показатель в группах низкого ( $p < 0,001$ ) и среднего риска ( $p < 0,01$ ).

Функциональное состояние системы антиоксидантной защиты играет важную роль в поддержании перекисного гомеостаза. Содержание одного из его ключевых ферментов — СОД — оказалось наибольшим у больных со средним риском смертности —  $15,2 \pm 0,6$  у.е./мл, что можно расценить как компенсаторную реакцию в условиях ускоренной окислительной модификации ЛПНП, подтвержденной высоким значением МДА в них —  $5,1 \pm 0,3$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Уровень ОААС у пациентов с низким риском смертности был более высоким, и наоборот.

Таблица 1

Распределение пожилых больных с АГ с разным риском смертности по модели SHFM по показателям биомаркеров ХСН

Биомаркер ХСН	Риск смертности		
	низкий, n=34	средний, n=26	высокий, n=24
	1	2	3
<i>NTproBNP</i> , фмоль/мл	8,4±2,6	21,3±3,1 $p_{1-2} < 0,01$	35,7±3,3 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
С-РБ, мг/л	2,6±0,3	3,8±0,3 $p_{1-2} < 0,01$	4,5±0,4 $p_{1-3} < 0,001$
<i>TNF-α</i> , пг/мл	3,8±0,5	6,1±0,6 $p_{1-2} < 0,01$	9,4±0,7 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	3,4±0,5	5,1±0,3 $p_{1-2} < 0,01$	4,1±0,4 $p_{2-3} < 0,05$
СОД, у.е./мл	12,4±0,63	15,2±0,6	12,1±0,4 $p_{2-3} < 0,001$
ОААС, %	50,1±3,0	43,7±2,1	45,8±1,1
ИММ, у.е.	0,72±0,1	0,64±0,07 $p_{1-2} < 0,05$	0,42±0,05 $p_{1-3} < 0,01$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	83,6±5,1	114,5±7,3	110,2±6,5
ФВ, %	54,4±3,2	48,5±1,8	42,3±2,1 $p_{1-3} < 0,001$
ОФИК, %	2,7±0,6	4,9±0,8	8,2±1,0 $p_{1-3} < 0,001$
<i>PRO-MMP-1</i> , нг/мл	14,8±0,9	11,6±1,2 $p_{1-2} < 0,05$	9,2±0,9 $p_{1-3} < 0,001$
<i>ТИМММ-1</i> , пг/мл	285,6±33,7	577±37,4 $p_{1-2} < 0,01$	738±48,6 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
ТФР-β1, пг/мл	193,5±15,1	272,4±17,3 $p_{1-2} < 0,01$	354,8±19,8 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Каспаза-3, нг/мл	6,3±0,9	10,8±1,1 $p_{1-2} < 0,01$	16,5±1,3 $p_{1-3} < 0,001$

Повышение в сыворотке крови концентрации индикаторов системного воспаления — провоспалительных цитокинов *TNF- $\alpha$* , *IL* и других — индуцируется неспецифической иммунной активацией макрофагов и моноцитов [2, 12, 13] при нарушениях микроциркуляции, определяя неблагоприятный прогноз и высокий кардиоваскулярный риск [7].

Активность реакций эндогенного воспаления у больных исследуемой выборки, установленная по уровню его ведущих маркеров — высокочувствительного *C-РБ* и *TNF- $\alpha$* , имела устойчивую тенденцию к увеличению, достигая наибольшей степени при высоком риске смертности ( $p < 0,01$ ).

Апоптозный путь гибели клеток запускается воспалительными реакциями, ишемией и гипоксией на фоне уменьшения кровоснабжения органа. Повышение концентрации *TNF- $\alpha$*  ускоряет процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов, запускает процесс интенсивного апоптоза [9]. Связывание *TNF- $\alpha$*  с рецепторами «смерти», усугубление оксидативного стресса инициируют реакции каспазного каскада в кардиомиоците.

Учитывая патогенетическую взаимосвязь воспаления и апоптоза, исследование интенсивности последнего выявило увеличение уровня фермента его центрального звена — каспазы-3, сопутствующее повышению вероятности смерти ( $p < 0,01$ ), отражающее сопряженность процессов клеточной гибели и неблагоприятного исхода заболевания.

Исходом апоптоза выступает замещение погибших клеток фиброзной тканью, приводящее к уменьшению функциональной активности органа. Увеличение степени выраженности интерстициального фиброза в миокарде больных с ХСН, подтвержденное возрастанием величины ОФИК в нем, а также активности ведущих сывороточных маркеров обмена коллагена — *PRO-ММП-1* и её ингибитора, прямо коррелировало с повышением риска смерти и уменьшением вероятности выживаемости в ближайшие 5 лет ( $R=0,47$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица 2

**Соотношение ФК ХСН и риска сердечно-сосудистой смертности у больных пожилого возраста с АГ**

ФК ХСН	Риск смертности		
	низкий, n=34	средний, n=26	высокий, n=24
I	26	3	2
II	6	16	3
III	2	7	19

**Соотношение ФК ХСН и риска смерти по модели SHFM**

Несомненную практическую значимость представляет сопоставление установленного ФК ХСН по результатам теста шестиминутной ходьбы и риска смерти по модели SHFM. В группах больных с разным риском смертности выявлены пациенты с I–III ФК ХСН (табл. 2).

Установлено, что ФК ХСН с высокой степенью достоверности сопряжен с величиной риска смертности ( $\chi^2=60,3$ ;  $p < 0,01$ ), таким образом, снижение толерантности к физической нагрузке может рассматриваться в качестве достоверного предиктора повышения вероятности сердечно-сосудистой смертности. Полученные результаты сопоставимы с исследованиями, проведенными зарубежными учеными [10].

Оценка риска смерти в связи с выраженностью функциональных нарушений дает возможность практическому врачу лучше ориентироваться в определении индивидуального прогноза больного старшего возраста с ХСН и выборе рациональной тактики его ведения.

С помощью системного многофакторного анализа установлены коэффициенты влияния исследованных показателей — маркеров выраженности основных патогенетических процессов, свидетельствующие об их предикторной значимости. Для пациентов с низким риском смертности наибольшую предсказательную ценность имели ФВ ЛЖ (24,3), уровень *PRO-ММП-1* (18,6) и МНУП (14,5), ОААС (17,4); у больных со средним риском — ИММЛЖ (25,2), ТИММП — 1 (19,6), концентрация сывороточной СОД (22,4); при высоком риске — уровень МНУП (19,2), ОФИК (18,7), *C-РБ* (12,5), значение индекса мышечной массы (11,6), сывороточной каспазы-3 (10,8). Отмеченным параметрам необходимо уделять приоритетное внимание в процессе лечения и динамического наблюдения за больными пожилого возраста. Подводя итог проведенным исследованиям, следует подчеркнуть, что, согласно мнению J. Cohn [11], сердечная недостаточность — полисистемное заболевание, отдельные диагностические критерии которого не могут адекватно характеризовать тяжесть функциональных нарушений для прогнозирования риска смерти.

**Заключение**

Установление индивидуальной вероятности риска смерти — важнейшая задача в процессе управления течением хроническими заболеваниями. Для её решения необходима комплексная оценка многочисленных, патогенетически взаимосвязанных по-

казателей, определяющих прогноз. При оценке степени риска смерти больных старшего возраста с ХСН следует учитывать выраженность патологических процессов, ассоциированных с возрастом пациентов: ПОЛ, эндогенного субклинического воспаления, апоптоза, интерстициального фиброза миокарда, саркопении и др.

В проведенном исследовании установлена устойчивая тенденция достоверного повышения маркеров интенсивности перечисленных нарушений, определяющих ФК ХСН, сопряженный с увеличением риска смерти пациентов. Выполненный системный многофакторный анализ выявил показатели, наиболее значимые в определении риска смерти и прогноза ХСН у пожилых больных: при низком риске — ФВ ЛЖ, концентрация в сыворотке крови предшественника матриксной металлопротеиназы-1 и мозгового натрийуретического пептида, общая антиокислительная активность сыворотки; у больных со средним риском — индекс массы миокарда ЛЖ, концентрация в сыворотке крови тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и антиокислительного фермента — СОД; при высоком риске смерти — уровень мозгового натрийуретического пептида, каспазы-3 и С-РБ сыворотки крови, объёмной фракции интерстициального коллагена в миокарде, индекс мышечной массы. Регулярный мониторинг указанных показателей необходим для своевременной коррекции выявленных нарушений и увеличения продолжительности жизни больных пожилого возраста с ХСН.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер. арх. 2000. № 4. С. 77–80.
3. Калужин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю. и др. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изме-

нение действующей парадигмы // Бюл. Сиб. мед. 2007. № 4. С. 71–79.

4. Костоева А.У., Мазур Н.А., Масенко В.П. и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2009. № 12. С. 33–38

5. Напалков Д.А., Сеидова Н.М., Сулимов В.А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. // Леч. врач. 2008. № 4. С. 58–60.

6. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. 1999. № 3. С. 66–73.

7. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т. С. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Мед. новости. 2003. № 1. С. 12–15.

8. Терещенко С.Н. Систолическая функция левого желудочка в развитии хронической сердечной недостаточности и ингибиторы АПФ // Consilium medicum. 2002. № 4(11). С. 345–349.

9. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. Serum from patients with severe heart failure down regulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 1983–1991.

10. Califf R., Bounous P., Harrell F. et al. The prognosis in the presence of coronary artery disease. Congestive heart failure / Ed. by E. Braunwald et al. New York: Grune and Stratton, 1982. P. 31–40.

11. Cohn J.N. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a wealth of variables // J. Amer. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. P. 571–573.

12. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. et al. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // Europ. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 821–828.

13. Helwig B.G., Musch T.I., Craig R.A., Kenney M.J. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // Amer. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. P. R1165–R1173.

14. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for five health risks among older adults — United States, 1993–1997 // CDC MMWR Surveillance Summaries, December 17, 1999/48(SS08). P. 89–130.

15. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. et al. The Seattle heart failure model. Prediction of survival in heart failure // Circulation. 2006. Vol. 113. № 11. P. 1424–1433.

16. Shirani J., Pick R., Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. 1992. Vol. 69. P. 1502.

17. Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A. et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 10. P. 1793–1800.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 129–133

N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova

#### SIGNIFICANCE AGE-RELATED PREDICTORS OF CHRONIC HEART FAILURE IN DETERMINING THE RISK OF DEATH IN ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSION

Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: gorsh@kursknet.ru

In order to establish the prognostic value of age-related pathogenesis and the development of heart failure related to lipid peroxidation, endogenous subclinical inflammation, apoptosis, sarcopenia, interstitial myocardial fibrosis in the risk of mortality and survival rates, for the first time the results of echocardiography, enzyme immunoassay, bioimpedansmetry with the scale of the Seattle model of heart failure performed in 84 elderly patients with arterial hypertension stage II (middle age 68,3±1,8 years) were compared. We found that the increased activity of markers of chronic heart failure progression was associated with an increased risk of death in patients. We identified the most important indicators in assessing the risk of death and prognosis of heart failure in elderly patients; their timely correction will imply an increase in life expectancy of older patients with chronic heart failure.

**Key words:** aging, chronic heart failure, arterial hypertension, the risk of death, prediction

О. В. Коркушко<sup>1</sup>, Е. В. Луговской<sup>2</sup>, В. Б. Шатило<sup>1</sup>, И. Н. Колесникова<sup>2</sup>,  
В. А. Ищук<sup>1</sup>, С. С. Наскалова<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛЮДЕЙ С ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ПРЕДИАБЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

<sup>1</sup> Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва Национальной АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vshatilo@ukr.net; <sup>2</sup> Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, 01601 Киев, ул. Леонтовича, 9, Украина

При преддиабетических нарушениях, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит инсулинрезистентности (ИР), повышается риск тромбообразования за счет роста коагуляционных факторов, снижения концентрации физиологических антикоагулянтов и угнетения фибринолиза. При старении наблюдают подобные сдвиги в системе гемостаза. Нами исследованы особенности системы гемостаза у лиц среднего и пожилого возраста с ИР при отсутствии и наличии нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Показано, что ИР как в среднем, так и в пожилом возрасте сопровождается повышением содержания ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что может приводить к угнетению потенциала системы фибринолиза. Показателем значительных протромботических изменений при ИР в пожилом возрасте является сокращение времени свертывания плазмы крови в тесте АЧТВ и повышение содержания растворимого фибрина и D-димера. Выраженность перечисленных изменений системы гемостаза усиливается при НТГ. Полученные результаты обосновывают необходимость коррекции нарушений гемостаза путем уменьшения ИР.

**Ключевые слова:** гемостаз, возрастные особенности, преддиабетические нарушения

Распространенность преддиабетических нарушений углеводного обмена в мире в настоящее время достигает 350 млн человек и продолжает неуклонно расти [14]. Около 5 % лиц с преддиабетом в течение года переходят в категорию больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, что существенно повышает уровень сердечнососудяльного риска. Максимальный риск перехода в диабет наблюдают при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) [11].

Ключевым механизмом развития преддиабетических нарушений является инсулинрезистентность (ИР), под которой понимают снижение чувствительности периферических тканей к инсу-

лину. В настоящее время ИР и гиперинсулинемия, избыточная масса тела, сниженная толерантность к углеводам, дислипидемия отнесены к основным факторам сердечнососудяльного риска, которые часто сопровождают развитие и клиническое течение сердечнососудяльных заболеваний. В эпидемиологических исследованиях установлено, что ИР задолго предшествует возникновению СД 2-го типа, ИБС, гипертонической болезни (ГБ) и их осложнений, болезни Альцгеймера, опухолевых заболеваний, которые являются основными причинами повышенной инвалидности и смертности [9, 16, 23]. Кроме того, с возрастом также увеличивается и частота выявления ИР, что обуславливает актуальность изучения этой проблемы в геронтологической практике.

В развитии сердечнососудяльных событий у лиц с ИР важная роль принадлежит патологическим сдвигам в системе гемостаза. Гемостаз обеспечивается тремя взаимодействующими функциональноструктурными звеньями: стенками кровеносных сосудов (эндотелием), клетками крови (преимущественно, тромбоцитами), плазменными ферментными системами.

На систему гемостаза влияют как возраст, так и ИР. К зависимым от возраста изменениям системы гемостаза относится повышение свертываемости крови и снижение активности фибринолитической системы, что формирует состояние гиперкоагуляции крови. У лиц пожилого возраста возрастает вязкость крови, агрегационная и адгезивная активность тромбоцитов [3, 5]. При моделировании воздействия на организм стрессорных факторов (введение адреналина) у лиц старше 60 лет, в отличие от людей молодого возраста, повышается вязкость крови, усиливаются процессы свертывания кро-

ви [3, 4]. При старении возрастает концентрация факторов VII и VIII, фибриногена, каждый из них повышает риск венозных тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений [21]. С другой стороны, у лиц пожилого возраста не происходит адекватного увеличения концентрации в крови физиологических антикоагулянтов — протеина С, протеина S, анти-тромбина III [19]. Состояние фибринолитической системы изменяется в процессе старения в сторону снижения ее активности, о чем свидетельствует повышение в крови концентрации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) [24]. В то же время, с возрастом у здоровых людей увеличивается содержание D-димера в плазме крови, что отражает лизис фибрина, уровень которого в крови увеличивается из-за возрастания гемокоагуляции [15].

ИР оказывает как прямое влияние на функциональное состояние тромбоцитов, так и опосредованное — через развитие атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции. На поверхности тромбоцитов расположены инсулиновые рецепторы, через которые регулируется их функция [22]. У больных СД 2-го типа снижена чувствительность тромбоцитов к тормозному влиянию инсулина на агрегацию, поэтому ИР приводит к более легкой активации процесса агрегации тромбоцитов. Дислипидемия также вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП вызывает патологическое усиление выделения тромбосана  $A_2$  с повышением агрегационной активности тромбоцитов [5].

При ИР доказано развитие изменений плазменного звена системы гемостаза в сторону повышения тромбообразования. Так, P. A. Sakkinen и соавт. показали повышение у лиц с ИР витамин К-зависимых коагуляционных факторов (II, VII, IX, X) [20]. В одном из исследований установлено, что при пониженной чувствительности к инсулину в крови возрастает концентрация физиологических антикоагулянтов протеина S и протеина C [8]. Оба белка повышены у лиц с высокой активностью РАI-1, что является компенсаторным механизмом противодействия гипофибринолизу при ИР. В популяционном исследовании ARIC A. Festa и соавт. выявили повышенные уровни фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда при наличии ИР, особенно у лиц с НТГ и СД 2-го типа [13]. Гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза РАI-1 в гепатоцитах, адипоцитах и эндотелии сосу-

дов, что угнетает фибринолиз и активацию тромбообразования [12].

Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, возрастные особенности влияния ИР на формирование нарушений в системе гемостаза изучены недостаточно. Во-первых, не известно, усиливает ли ИР возрастные изменения гемостаза. Во-вторых, не совсем ясно, следует ли менять приоритеты лечебной тактики у людей с ИР в разном возрасте. Учитывая высокий риск трансформации преддиабетических нарушений в СД 2-го типа, актуальным является изучение возрастных аспектов состояния системы гемостаза при ИР, особенно при ее сочетании с НТГ.

Цель исследования — изучение возрастных особенностей изменений в системе гемостаза у здоровых людей, а также у лиц с ИР и НТГ.

#### Материалы и методы

Исследование проведено в клинике ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Свое добровольное решение об участии в исследовании пациент подтверждал подписью в форме информированного согласия. В исследовании принимали лиц без хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (допускалось участие пациентов с артериальной гипертензией I степени), ЦНС, дыхательной системы, без заболеваний почек, печени, системы крови, соединительной ткани, онкологических заболеваний, СД 1-го и 2-го типа и другой эндокринной патологии, острых инфекционных заболеваний, варикозной болезни вен нижних конечностей, хронического тромбофлебита.

Антропометрические измерения включали определение массы тела (кг), роста (см) и окружности талии (ОТ, см). АД измеряли ртутным сфигмоманометром «Erkameter 3000» (Германия) на плечевой артерии согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов [7].

Уровень глюкозы в плазме крови определяли путем умножения уровня глюкозы в сыворотке крови на коэффициент 1,1. Глюкозу в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS-330, используя реагенты «Глюкоза» набора «Bio LATEST Lachema Diagnostica». Для выявления скрытых нарушений углеводного обмена обследуемым проводили стандартный глюкозото-

лерантный тест (ОГТТ). НТГ определяли, если уровень глюкозы на 120-й минуте теста находился в пределах 7,8–11,1 ммоль/л [18].

Для оценки состояния липидного обмена определяли уровни общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови по стандартным биохимическим методикам на автоматическом биохимическом анализаторе «BM Autolab RM 4000/3» фирмы «Boehringer Mannheim». Расчет уровня холестерина ЛПНП проводили по общепринятой формуле.

Уровень инсулина в плазме крови определяли иммуноферментным методом, используя наборы «DRG Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Germany). Для оценки чувствительности тканей к инсулину вычисляли индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance). Значение индекса НОМА-IR более 2,77 у.е. рассматривали как маркер ИР [17].

В результате комплексного клинического обследования отобраны 108 человек, которые были разделены на группы: 1-я — практически здоровые люди среднего (20 человек) и пожилого (21 человек) возраста без ожирения ( $ИМТ < 30$  кг/м<sup>2</sup>), без нарушений углеводного обмена и без подтвержденной лабораторно ИР (НОМА-IR  $\leq 2,77$  у.е.); 2-я — люди среднего (29 человек) и пожилого (38 человек) возраста с наличием критериев метаболического синдрома по IDF (2005) и подтвержденной лабораторно ИР (НОМА-IR  $> 2,77$  у.е.). Из числа лиц с метаболическим синдромом и подтвержденной ИР сформированы две подгруппы — без НТГ и с НТГ.

Для определения показателей системы гемостаза проводили забор венозной крови по стандартной методике в полиэтиленовую пробирку с 3,8 % цитратом натрия в соотношении 9:1. Вязкость крови определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с<sup>-1</sup>.

Показатели гемостаза (растворимый фибрин, протеин С, антитромбин III, плазминоген, D-димер) были определены при сотрудничестве с Институтом биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины. Тест на определение АЧТВ выполняли согласно методике [2]. Концентрацию фибриногена, растворимого фибрина и D-димеров определяли по методике Е. В. Луговского и соавт. (2006) [6]. Активность протеина С определяли с помощью активатора протеина С, выделенного из яда щитомордника обычного (*Agkistrodon halys halys*), по расщеплению хромогенного субстрата S2366.

Высвобождение пара-нитроанилина регистрировали при длине волны 405 нм на спектрофотометре для микропланшетов «Thermo Multiskan EX» [1]. Активность антитромбина III и плазминогена определяли в соответствии с методическими рекомендациями фирмы «РЕНАМ» (Россия) [2]. Определение уровня PAI-1 проводили иммуноферментным методом в цитратной плазме крови с использованием стандартных наборов компании «Technoclon» (TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA).

Учитывая, что большинство показателей имели распределение, приближенное к нормальному, данные приведены в формате  $M \pm m$ . Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 6,0 for Windows (StatSoft, USA). Вероятность разницы между группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Разницу считали значимой при  $p < 0,05$ . Проводили корреляционный анализ по Пирсону (результаты считали значимыми при  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Пожилые люди 1-й группы не отличались по антропометрическим показателям, АД и показателям углеводного обмена натощак от группы лиц среднего возраста (табл. 1). На 120-й минуте ОГТТ у пожилых людей без ИР наблюдали недостаточное снижение уровня глюкозы в плазме венозной крови, что может быть связано с недостаточным компенсаторным повышением уровня инсулина или снижением чувствительности к нему.

При развитии ИР, но еще при сохраненной толерантности к глюкозе, у лиц среднего и пожилого возраста отмечено увеличение массы тела, ИМТ, показателей ОТ и АД. Это свидетельствует о том, что у людей обоих возрастов ИР ассоциируется с наличием как общего, так и абдоминального ожирения. Кроме того, в обеих группах людей с ИР достоверно выше уровни инсулина и глюкозы через 2 ч ОГТТ, что свидетельствует о снижении чувствительности к инсулину. Прогрессирование нарушения углеводного обмена и возникновение НТГ у людей среднего возраста сопровождается тенденцией к увеличению проявлений общего и висцерального ожирения, тогда как у пожилых выявлена тенденция к их снижению.

Возрастной особенностью является отсутствие гиперинсулинемии натощак у пожилых людей с НТГ. Однако через 2 ч после приема глюкозы отмечен высокий уровень инсулина в сочетании с

Сравнительная характеристика людей разного возраста 1-й и 2-й групп

Показатель	Средний возраст			Пожилой возраст		
	1-я группа — здоровые без ИР, n=20	2-я группа — больные с ИР		1-я группа — здоровые без ИР, n=21	2-я группа — больные с ИР	
		без НТГ, n=19	с НТГ, n=10		без НТГ, n=20	с НТГ, n=18
Возраст, лет	47,8±1,8	48,4±1,5	54,5±1,3 <sup>2)*</sup>	69,8±1,3 <sup>1)*</sup>	66,0±1,0	67,4±1,4
Масса тела, кг	68,3±3,8	99,3±5,0 <sup>1)*</sup>	97,8±6,1 <sup>1)*</sup>	69,3±2,3	87,0±3,7 <sup>3)*</sup>	82,5±3,0 <sup>3)*</sup>
Рост, см	170±3	172±2	169±2	165±2	164±2	165±3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,6±0,9	33,6±1,3 <sup>1)*</sup>	34,13±1,7 <sup>1)*</sup>	25,4±0,7	32,3±1,0 <sup>3)*</sup>	30,3±1,1 <sup>3)*</sup>
Окружность талии, см	78,8±3,3	101,8±3,1 <sup>1)*</sup>	104,1±3,9 <sup>1)*</sup>	81,8±2,2	100,0±3,1 <sup>3)*</sup>	96,8±2,4 <sup>3)*</sup>
САД, мм рт. ст.	114,5±3,2	138,0±2,5 <sup>1)*</sup>	140,4±4,5 <sup>1)*</sup>	120,5±3,2	137,9±3,4 <sup>3)*</sup>	134,2±3,4 <sup>3)*</sup>
ДАД, мм рт. ст.	74,1±2,5	89,7±2,0 <sup>1)*</sup>	89,4±2,2 <sup>1)*</sup>	74,5±1,9	85,8±2,0 <sup>3)*</sup>	85,0±2,2 <sup>3)*</sup>
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	5,1±0,2	5,7±0,2 <sup>1)*</sup>	6,4±0,3 <sup>1)*, 2)*</sup>	5,1±0,2	5,5±0,1 <sup>3)*</sup>	6,3±0,2 <sup>3)*, 4)*</sup>
Концентрация глюкозы на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	5,1±0,2	5,6±0,2 <sup>1)*</sup>	8,9±0,3 <sup>1)*, 2)*</sup>	6,2±0,4 <sup>1)*</sup>	6,0±0,3	8,9±0,2 <sup>3)*, 4)*</sup>
Концентрация инсулина натощак, мкМО/мл	5,9±0,9	14,2±1,1 <sup>1)*</sup>	15,0±2,2 <sup>1)*</sup>	5,9±0,7	12,7±1,0 <sup>3)*</sup>	10,8±0,9 <sup>3)*</sup>
Концентрация инсулина на 120-й минуте ОГТТ, мкМО/мл	16,3±4,2	25,8±3,2 <sup>1)*</sup>	42,0±7,7 <sup>1)*, 2)*</sup>	21,2±6,0	35,2±5,8 <sup>3)*</sup>	56,1±7,2 <sup>3)*, 4)*</sup>
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	1,1±0,2	3,5±0,3 <sup>1)*</sup>	4,2±0,7 <sup>1)*</sup>	1,4±0,2	3,1±0,2 <sup>3)*</sup>	3,0±0,2 <sup>3)*</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,3	6,0±0,3	6,3±0,4	5,4±0,3	6,4±0,3 <sup>3)*</sup>	5,9±0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,3	3,7±0,3	4,0±0,4	3,4±0,2	4,3±0,3 <sup>3)*</sup>	3,8±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,2±0,06	1,4±0,1	1,4±0,05	1,3±0,07	1,3±0,06
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,1	2,3±0,3 <sup>1)*</sup>	2,2±0,4 <sup>1)*</sup>	1,4±0,1	1,9±0,2 <sup>3)*</sup>	1,9±0,2 <sup>3)*</sup>
Вязкость крови (сПз) при скорости сдвига, с <sup>-1</sup>						
200	3,54±0,11	3,85±0,09 <sup>1)*</sup>	4,0±0,14 <sup>1)*</sup>	3,83±0,15	3,81±0,09	3,87±0,09
100	3,70±0,12	4,03±0,09 <sup>1)*</sup>	4,19±0,13 <sup>1)*</sup>	3,97±0,15	3,95±0,09	4,04±0,09
50	3,94±0,12	4,25±0,1	4,48±0,14 <sup>1)*</sup>	4,19±0,15	4,17±0,10	4,27±0,10
20	4,19±0,13	4,48±0,1	4,71±0,13 <sup>1)*</sup>	4,46±0,17	4,45±0,11	4,55±0,12
10	4,35±0,13	4,63±0,1	4,89±0,13 <sup>1)*</sup>	4,64±0,18	4,64±0,11	4,76±0,14

Примечание. Здесь и в табл. 2: <sup>1)\*</sup> p<0,05 по сравнению с лицами 1-й группы среднего возраста; <sup>2)\*</sup> p<0,05 по сравнению с больными 2-й группы среднего возраста с ИР без НТГ; <sup>3)\*</sup> p<0,05 по сравнению с пожилыми лицами 1-й группы без ИР; <sup>4)\*</sup> p<0,05 по сравнению с пожилыми больными 2-й группы с ИР без НТГ

гипергликемией в обеих возрастных группах, что свидетельствует о снижении чувствительности к инсулину.

При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови у здоровых людей (см. табл. 1) следует отметить отсутствие возрастных различий. Достоверное повышение уровня ТГ имело место у людей с ИР, особенно у лиц среднего возраста. Кроме того, у пожилых людей с ИР выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП. В то же время, формирование НТГ не оказало дополнительного влияния на показатели липидного состава крови в обеих возрастных группах.

Известно, что дислипидемии способствуют нарушению функционирования мембран форменных элементов крови, повышению их адгезии и вязкости крови. Как показали результаты проведенного исследования, вязкость крови увеличивается при наличии ИР только у людей среднего возраста (см. табл. 1). При развитии НТГ у них же отмечается дополнительное повышение вязкости крови.

Среди показателей коагуляционного гемостаза выявлено повышение уровня фибриногена у лиц среднего и пожилого возраста с ИР по сравнению со здоровыми. Концентрация фибрина росла только у пожилых людей с ИР и НТГ. У пожилых людей с ИР время свертывания плазмы крови

Показатели системы гемостаза у лиц разного возраста 1-й и 2-й групп

Показатель	Средний возраст			Пожилой возраст		
	1-я группа — здоровые без ИР, n=20	2-я группа — больные с ИР без НТГ, n=19	с НТГ, n=10	1-я группа — здоровые без ИР, n=21	2-я группа — больные с ИР без НТГ, n=20	без НТГ, n=18
<i>Система коагуляции</i>						
Фибриноген, мг/мл	3,0±0,3	3,1±0,2	3,7±0,3 <sup>1)*, 2)*</sup>	3,1±0,2	3,3±0,2	3,4±0,2
Фибрин, мкг/мл	3,0±0,6	2,9±0,5	2,7±0,6	3,2±0,7	3,4±0,6	4,5±0,9 <sup>4)*</sup>
АЧТВ, с	33,2±2,3	33,8±1,6	30,7±1,4	34,9±1,4	32,3±1,4	28,8±1,3 <sup>3)*4)*</sup>
<i>Система физиологических антикоагулянтов</i>						
Антитромбин III, %	85,0±4,3	88,4±4,7	104,8±8,9 <sup>2)*</sup>	98,3±6,7 <sup>1)*</sup>	99,3±8,2	105,7±6,5
Протеин С, %	108,9±5,7	88,1±4,2 <sup>1)*</sup>	102,6±4,9 <sup>2)*</sup>	90,0±3,8 <sup>1)*</sup>	99,2±3,6	97,6±3,6
<i>Система фибринолиза</i>						
Плазминоген, %	80,8±5,5	99,5±6,6 <sup>1)*</sup>	96,8±3,4 <sup>1)*</sup>	95,7±3,9 <sup>1)*</sup>	88,9±5,5	89,7±5,0
D-димер, мкг/мл	55,9±15,8	74,2±27,1	94,8±30,4	117,6±19,8 <sup>1)*</sup>	178,5±30,3 <sup>1)*</sup>	197,1±47,8 <sup>3)*</sup>
PAI-1, нг/мл	61,0±9,3	78,3±8,1 <sup>1)*</sup>	87,4±13,3 <sup>1)*</sup>	60,9±10,0	61,6±8,4	73,0±8,9

в тесте АЧТВ сокращено в отличие от пациентов без ИР этой же возрастной группы (табл. 2), что косвенно свидетельствует о тенденции к активации системы свертывания крови.

Показатели активности физиологических антикоагулянтов во всех группах находились в пределах нормы, хотя и имели определенные различия. Активность антитромбина III у людей пожилого возраста без ИР выше, чем в аналогичной группе людей среднего возраста (см. табл. 2). Наряду с этим, во всех группах выявлены колебания активности другого физиологического антикоагулянта — протеина С в пределах нормы. У обследованных лиц среднего возраста с ИР активность протеина С ниже, чем у лиц без ИР. Однако в пожилом возрасте концентрация протеина С не отличается у лиц без ИР и с наличием ИР. Эти данные несколько противоречат результатам S. Agewall и соавт., согласно которым ИР сопровождается повышением активности протеина С [8]. Такие различия можно объяснить тем, что пациенты, обследованные S. Agewall, были клинически здоровыми людьми, а в нашем исследовании допускалось включение в группу лиц с ИР больных с артериальной гипертензией I степени, при которой активность антикоагулянтной системы снижена.

Анализ содержания компонентов системы фибринолиза позволил выявить тенденцию к росту уровня плазминогена в плазме крови у лиц среднего возраста с ИР. Однако не выявлено дополнительного повышения содержания плазминогена у лиц пожилого возраста с ИР по сравнению с группой этого же возраста без ИР. При наличии

ИР выявлено статистически значимое повышение содержания в плазме крови PAI-1 у людей среднего возраста, что может приводить к снижению фибринолитического потенциала (см. табл. 2). Возможно, отсутствие повышения PAI-1 у пожилых лиц с ИР связано с тем, что эта группа имела меньшие проявления абдоминального ожирения [19]. D-димер повышался с возрастом даже у здоровых людей без ИР. При наличии ИР наблюдали его дополнительный рост в обеих возрастных группах, что совпадает с результатами исследований других авторов [15].

На следующем этапе проанализированы показатели системы гемостаза у людей разного возраста с ИР при отсутствии или наличии у них НТГ. У лиц среднего возраста с НТГ уровень фибриногена выше, чем у обследованных без НТГ, однако при наличии НТГ компенсаторно увеличивается активность антикоагулянтов протеина С и антитромбина III. В пожилом же возрасте у лиц с НТГ отсутствует повышение уровня естественных антикоагулянтов. У пожилых людей с ИР и НТГ развивается гиперфибринемия и выявлены более высокие уровни D-димера по сравнению с людьми среднего возраста с ИР и НТГ. В обеих возрастных группах людей с ИР и НТГ отмечено уменьшение АЧТВ, что свидетельствует о повышенной склонности к тромбообразованию. Более значительное снижение этого показателя выявлено у пожилых людей (см. табл. 2).

Полученные нами данные, касающиеся возрастных различий в системе коагуляции/антикоагуляции, а также изменений в этой системе при

ИР, в целом соответствуют результатам предыдущих исследований. Так, наиболее частым изменением как при старении, так и при наличии ИР (в работах не изучался возрастной аспект) является повышение концентрации фибриногена, тогда как другие рутинные клинические показатели коагуляции/антикоагуляции, определенные в спокойном состоянии, находились в пределах нормы [10].

По данным корреляционного анализа, наиболее чувствительными показателями системы гемостаза, которые имеют связь с ИР, в среднем возрасте являются *PAI-1* ( $r=0,32, \rho<0,05$ ), а в пожилом — АЧТВ ( $r=0,38, \rho<0,05$ ). Положительная корреляционная связь ИР с *PAI-1* в среднем возрасте может быть объяснена тем, что одним из основных мест синтеза ингибитора активатора плазминогена является висцеральная жировая ткань, а висцеральное ожирение было более значительным именно в группе людей среднего возраста с ИР.

АЧТВ является комплексным показателем, сокращение которого свидетельствует о дисбалансе в системе гемостаза в сторону тромбообразования. В среднем возрасте при ИР, вероятно, механизмы системы гемостаза более компенсированы, поэтому АЧТВ у них не имеет явных изменений. А в пожилом возрасте, при наличии ИР, АЧТВ уменьшается, что подтверждает прогрессирование протромботических изменений.

### Выводы

У здоровых людей с возрастом проявляются признаки дислипидемии за счет повышения уровня триглицеридов, что является одной из причин увеличения вязкости крови. Инсулинрезистентность способствует повышению вязкости крови в большей степени у обследованных среднего возраста, что может быть связано с более выраженной гипертриглицеридемией.

Особенностью возрастных изменений системы гемостаза у здоровых людей пожилого возраста является рост уровня *D*-димера. У здоровых пожилых людей одной из причин повышенной склонности к тромбообразованию может быть снижение активности естественного антикоагулянта протеина С.

В обеих возрастных группах пациентов с инсулинрезистентностью повышается уровень содержания *PAI-1* в плазме крови, что может приводить к снижению потенциала системы фибринолиза. Однако в среднем возрасте у людей с инсулинре-

зистентностью это угнетение может компенсироваться повышением содержания плазминогена.

Подтверждением более значительных протромботических изменений при инсулинрезистентности в пожилом возрасте является сокращение времени свертывания плазмы крови в тесте АЧТВ и повышение содержания растворимого фибрина и *D*-димера.

Полученные результаты обосновывают новый подход к коррекции нарушений гемостаза, который состоит в уменьшении инсулинрезистентности и нормализации углеводного обмена.

### Литература

1. Горницкая О.В., Платонова Т.Н. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного // Биомед. химия. 2003. Т. 49. № 5. С. 470–478.
2. Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д. и др. Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза: Сб. инструкций. М.: НПО «Ренам», 2010.
3. Коркушко О.В., Дужак Г.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла // Пробл. старения и долголетия. 2011. Т. 20. № 1. С. 35–52.
4. Коркушко О.В., Коваленко А.Н. Система свертывания крови при старении. Киев: Здоров'я, 1988.
5. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антиромбоцитарная терапия. Киев: Медкнига, 2011.
6. Луговской Э.В., Колесникова И.Н., Луговская Н.Э. и др. Количественное определение *D*-димера и растворимого фибрина в плазме крови человека при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни // Укр. биохим. журн. 2006. Т. 78. № 4. С. 120–129.
7. Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии: Рук. к Национальной программе профилактики и лечения артериальной гипертензии. Киев: ННЦ «Институт кардиологии им. Д.Н. Стражеско», 2004.
8. Agewall S., Bokemark L., Wikstrand J. et al. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 84. P. 571–575.
9. Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A. et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // *Exp. Diabetes Res.* 2012. Vol. 2012. Article ID 789174.
10. Bauer K.A., Weiss L.M., Sparrow D. et al. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative aging study // *J. clin. Invest.* 1987. Vol. 80. P. 1527–1534.
11. De Vegt F., Dekker J.M., Jager A. et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study // *J.A.M.A.* 2001. Vol. 285(16). P. 2109–2113.
12. Faber D.R., De Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis // *Obes Rev.* 2009. Vol. 10(5). P. 554–563.
13. Festa A., D'Agostino R., Mykkanen L. et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and *PAI-1* in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis Study (IRAS) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 562–568.
14. *IDF Diabetes Atlas fourth edition*. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance // <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

15. Kiechl S., Willeit J. The natural course of atherosclerosis: Part II. Vascular remodeling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 1491–1498.
16. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 40–47.
17. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I. Diagnosing insulin resistance in the general population // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. P. 460–464.
18. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Europ. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 88–136.
19. Sagripanti A., Carpi A. Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism // *Exp. Geront.* 1998. Vol. 33. P. 891–896.
20. Sakkinen P.A., Wahl P., Cushman M. et al. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome // *Amer. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 152. P. 897–907.
21. Tracy R.P., Bovill E.G., Fried L. P. et al. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years. Results from the Cardiovascular Health Study // *Ann. Epidemiol.* 1992. Vol. 2. P. 509–519.
22. Vaidyula V.R., Boden G., Rao A.K. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects // *Platelets*. 2006. Vol. 17(8). P. 577–585.
23. Williamson R., McNeilly A., Sutherland C. Insulin resistance in the brain: An old-age or new-age problem? // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 16. P. 737–745.
24. Yamamoto K., Takeshita K., Kojima T. et al. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 66(2). P. 276–285.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 134–140

O. V. Korkushko<sup>1</sup>, E. V. Lugovskoy<sup>2</sup>, V. B. Shatilo<sup>1</sup>, I. N. Kolesnikova<sup>2</sup>, V. A. Ischuk<sup>1</sup>,  
S. S. Naskalova<sup>1</sup>

**AGE FEATURES OF HEMOSTATIC SYSTEM IN PEOPLE WITH INSULIN RESISTANCE  
AND PRE-DIABETES CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS**

<sup>1</sup> D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, National AMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;  
e-mail: vshatilo@ukr.net; <sup>2</sup> A. V. Palladin Institute for Biochemie, NAS of Ukraine,  
9 ul. Leontovicha, Kyiv 01601, Ukraine

In pre-diabetes disorders in which pathogenesis the insulin resistance (IR) plays a leading role, the risk of thrombosis due to increased coagulation factors, decreased concentration of physiological anticoagulants and inhibition of fibrinolysis is increased. Similar changes in the hemostatic system with aging are observed. We investigated the characteristics of the hemostatic system in middle-aged and elderly people with IR in the absence and presence of impaired glucose tolerance (IGT). It is shown that IR in middle-aged and elderly people is accompanied by increased content of plasminogen activator inhibitor type-1, which may lead to potential inhibition of fibrinolysis. An indication of significant prothrombotic changes associated with IR in the elderly are reduced a clotting time of blood plasma in the APTT test and elevated levels of soluble fibrin and D-dimer. Intensity of these changes in the hemostatic system is enhanced in the presence of IGT. The results substantiate need for correction of hemostasis by reducing the IR.

**Key words:** hemostasis, age features, pre-diabetes disorders

*С. С. Крестьянинов<sup>1</sup>, И. П. Костюк<sup>1</sup>, А. Ю. Шестаев<sup>1</sup>, К. Г. Шостка<sup>2</sup>,  
Л. А. Васильев<sup>1</sup>, В. Х. Хейфец<sup>3</sup>, А. Н. Павленко<sup>2</sup>, О. Ф. Каган<sup>3</sup>*

## **ДВУХСТОРОННЕЕ ПРОМЕЖНОСТНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЦИСТЭКТОМИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; <sup>2</sup> Ленинградский областной онкологический диспансер, 191028 Санкт-Петербург, Литейный пр., 34; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ofkagan@mail.ru

Проанализированы результаты лечения 204 пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, которым выполнена цистпростатэктомия или эвисцерация малого таза с расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией по поводу инвазивного рака мочевого пузыря, местно-распространенного рака женских половых органов или колоректального рака. Пациенты были разделены на две группы, каждая из которых разделена на две подгруппы. В 1-й группе операцию заканчивали двухсторонним промежностным дренированием, во 2-й — традиционным дренированием через переднюю брюшную стенку без восстановления брюшины. В 1-ю группу были включены 104 пациента, во 2-ю — 100, при этом в подгруппы 1а и 2а включены по 36 пациентов до 60 лет, а в подгруппы 1б и 2б — по 68 и 64 пациента пожилого и старческого возраста, соответственно. Такое разделение позволило объективно сравнить ранний послеоперационный период и частоту осложнений не только в зависимости от тактики хирургического лечения, но и от возраста пациента. Полученные результаты свидетельствуют, что после операций на органах малого таза, сопровождающихся цистэктомией и расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией, двухстороннее промежностное дренирование таза улучшает послеоперационное восстановление кишечной перистальтики, способствует более раннему снижению интенсивности болевого синдрома и уменьшению частоты развития осложнений в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дренированием через брюшную стенку, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Промежностная установка дренажей является простой в исполнении и безопасной процедурой. Ее применение после операций на органах малого таза, сопровождающихся цистэктомией с расширенной лимфаденэктомией, позволяет выполнять данные вмешательства более безопасно.

**Ключевые слова:** цистэктомия, эвисцерация малого таза, двухстороннее промежностное дренирование

Задержка в восстановлении перистальтической активности ЖКТ, длительный болевой синдром, а также легочные и тромбоэмболические осложнения являются известными и распространенными проблемами, следующими за хирургическими вмешательствами, сопровождающимися удалением мочевого пузыря и выполнением расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекции [10, 12].

Ранние, то есть развивающиеся в течение первых 4 нед после операции, осложнения, по данным различных авторов, встречаются у 20–58 % пациентов, перенёсших цистэктомию [1, 2, 10, 12–15]. Одной из наиболее часто встречающихся проблем у данной категории больных является нарушение функции пищеварительного тракта в виде продленного пареза кишечника [8, 16]. Особенно это актуально у пациентов пожилого и старческого возраста [15, 16]. Важным составляющим фактором, приводящим к задержке в восстановлении полноценной кишечной перистальтики, является неадекватное послеоперационное дренирование [8, 9]. В результате, возникают механическая обструкция, боль и, как следствие, задержка в активизации пациентов с увеличением обусловленных этим обстоятельством послеоперационных осложнений, таких как легочные ателектазы, пневмонии, тромбозы вен нижних конечностей и таза и лёгочные тромбоэмболии [3, 5, 7].

В настоящем исследовании мы оценили влияние двухстороннего промежностного дренирования после операций, сопровождающихся цистэктомией с расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией, в сравнении с традиционным дренированием через переднюю брюшную стенку на характеристики раннего послеоперационного периода у пациентов разного возраста [13].

### Материалы и методы

За период с 2007 по 2012 г. в исследование последовательно включены 204 пациента, которым запланирована цистпростатэктомия или эвисцерация малого таза с расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией по поводу инвазивного рака мочевого пузыря, местно-распространенного рака женских половых органов или колоректального рака. Возраст больных — 45–86 лет: 72 пациента — среднего возраста (45–58 лет), 132 — пожилого и старческого возраста (60–78 лет). Пациенты были разделены на две группы, каждая из которых, в свою очередь, разделена на две подгруппы. В 1-й группе операцию заканчивали двухсторонним промежностным дренированием, во 2-й — традиционным дренированием через переднюю брюшную стенку. В 1-ю группу были включены 104 пациента, во 2-ю — 100, при этом в подгруппы 1а и 2а включены по 36 пациентов до 60 лет, а в подгруппы 1б и 2б — 68 и 64 пациента пожилого и старческого возраста, соответственно. Предоперационные характеристики пациентов

обеих групп были сопоставимыми и представлены в табл. 1.

Хирургическое вмешательство предполагало после лапаротомии ревизию брюшной полости с уточнением местной распространенности опухоли и исключением признаков отдаленного метастазирования. Далее производили мобилизацию слепой кишки, восходящего, сигмовидного и ректосигмоидного отделов толстой кишки. Выполняли диссекцию клетчатки и лимфатических коллекторов по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также из запирательных ямок от периферии к удаляемому препарату. У мужчин выделяли, лигировали и пересекали семявыносящие протоки с обеих сторон в месте их вхождения в паховые каналы, у женщин — круглые и воронко-тазовые связки. Визуализировали, мобилизовали и пересекали на уровне подвздошных сосудов мочеточники с обеих сторон, которые интубировали мочеточниковыми катетерами типа pigtail 9 Schr до почечных лоханок. Далее выполняли мобилизацию мочевого пузыря со стороны верхушки, боковых и

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа (промежностное дренирование), n=104		2-я группа (дренирование через брюшную стенку), n=100		Всего, n=204
	1а, n=36	1б, n=68	2а, n=36	2б, n=64	
Возраст, лет	51±6,12	68±6,71	51±6,12	68±6,71	—
Пол					
мужчины, абс. число (%)	6 (16,7%)	16 (23,5%)	9 (25,0%)	17 (26,6%)	—
женщины, абс. число (%)	30 (83,3%)	52 (76,5%)	27 (75,0%)	47 (73,4%)	—
Анестезиологический риск, ASA					
II	8	15	7	3	33
III	16	42	18	51	127
IV	12	11	11	10	44
Деривация мочи по Бриккеру	36	68	36	64	204
Длительность операции, мин	246 (190–290)		255 (200–305)		—
Показание к операции					
рак мочевого пузыря	15	37	16	28	96
местно-распространенный рак гениталий у женщин	9	14	9	15	47
местно-распространенный колоректальный рак	11	16	11	19	57
неопухолевые заболевания (в том числе постлучевые осложнения)	1	1	—	2	4
Операция					
радикальная цистэктомия	16	38	16	30	100
передняя эвисцерация малого таза у женщин	9	14	9	15	47
полная эвисцерация малого таза	11	16	11	19	57

задней поверхностей. Поэтапно лигировали и пересекали верхние и нижние мочепузырные артерии. У мужчин пересекали пубопростатические связки, лигировали вены санториниевого сплетения. Уретру пересекали на уровне проксимальной границы мембранозного отдела. Уретру и влагалище герметично ушивали.

Отступив от илеоцекального угла 15–20 см, выделяли сегмент подвздошной кишки длиной 10–12 см (для формирования уростомы по Бриккеру) с адекватным кровоснабжением. По границам выбранного участка подвздошную кишку пересекали. Непрерывность тонкой кишки восстанавливали формированием анастомоза по типу «конец в конец» однорядным швом (Викрил 4/0). Дефект брыжейки ушивали отдельными узловыми швами. С проксимальным торцом сегмента подвздошной кишки анастомозировали мочеточники по методу Wallace. Дистальный конец кишечного сегмента выводили на переднюю брюшную стенку в правой подвздошной области — формировали уростому.

В 1-й группе пациентов операцию завершали восстановлением париетальной брюшины с размещением зоны уретероилеоанастомозов экстраперитонеально и дренированием брюшной полости через промежность двумя дренажами (рис. 1). Правый размещали в зоне анастомозов между мочеточниками и мочевым резервуаром, левый — в малом тазу (рис. 2). Во 2-й (контрольной) группе дренирование выполняли по распространённой в урологической практике методике через переднюю брюшную стенку.

Накануне операции пациент принимал препарат «Фортранс» для очищения кишечника. Одну официальную дозу (74 г) растворяли в 1000 мл воды и принимали внутрь в течение 1 ч. Всего использовали для предоперационной подготовки три дозы.

Перед операцией устанавливали низкий грудной ( $Th_9$ – $Th_{10}$ ) эпидуральный катетер и применяли комбинированную (общую и эпидуральную) анестезию. В обеих группах эпидуральную анестезию выполняли 1 мг/мл гидрохлорида бупивакаина, 2 мкг/мл фентанила и 2 мкг/мл адреналина на 0,9% растворе хлорида натрия через эпидуральный катетер. Начальная доза эпидурального анестетика составляла 8 мл/ч. Дозу уменьшали пошагово на 2 мл/ч и фиксировали жалобы на боли с оценкой интенсивности по специальной шкале. Антибактериальное сопровождение проводили в течение первых 3 сут с назначением Амоксициклава в дозе 1,2 г через 8 ч внутривенно капельно.

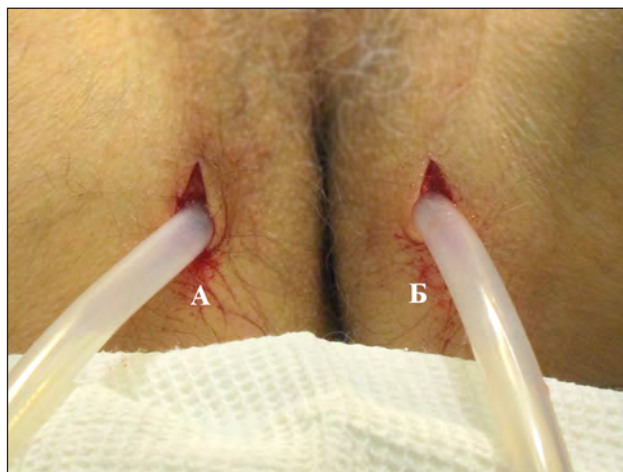


Рис. 1. Дренажные системы, введенные в малый таз через промежность: А — правая, Б — левая

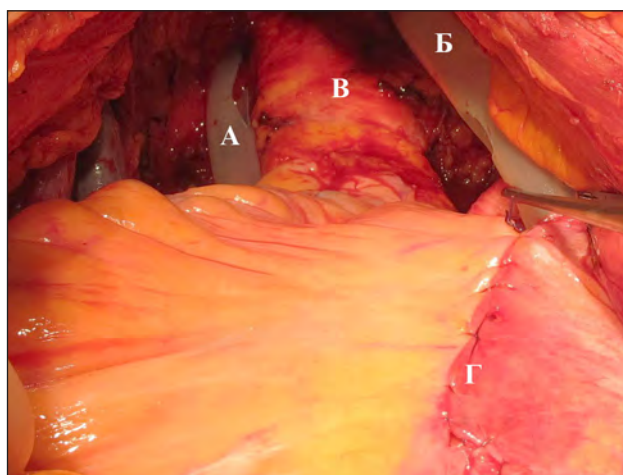


Рис. 2. Дренажные системы, установленные в малом тазу (А) и в зоне экстраперитонизации мочеточнико-резервуарных анастомозов (Б), В — среднеампулярный, Г — восстановленная париетальная брюшина

Низкомолекулярный гепарин (Фраксипарин) в дозе 0,3 мл вводили подкожно вечером накануне операции и в течение 7 дней после операции.

Контролируемые параметры послеоперационного периода оценивали на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки после хирургического вмешательства. Послеоперационный болевой синдром оценивали по визуальной аналоговой шкале от 1 до 10 с фиксацией потребности в эпидуральной анестезии. Восстановление кишечной функции оценивали по наличию или отсутствию перистальтики, тошноты, рвоты, отхождения газов и стула. Также оценивали продолжительность потребности эпидурального обезболивания, время активизации пациента (прогулка более 10 м без поддержки), сроки госпитализации и осложнения на течение первых 4 нед после операции.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 — для статистического анализа, MS Office 2010 — для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм.

### Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что у пациентов среднего возраста (подгруппы 1а и 2а) отсутствовали значимые отличия течения послеоперационного периода при дренировании малого таза через брюшную стенку и через промежность, а у пациентов пожилого и старческого возраста (подгруппы 1б и 2б) при промежностном дренировании ранний послеоперационный период протекал значительно легче и с меньшим количеством осложнений.

В раннем послеоперационном периоде пациентов с установленными дренажными системами

через переднюю брюшную стенку (2б подгруппа) существенно больше беспокоил болевой синдром, оцененный согласно шкале интенсивности боли, и у них сохранялась необходимость в продлении эпидуральной анестезии, что, в свою очередь, требовало более длительного использования эпидурального катетера (рис. 3, 4). Выявленная значительная разница в интенсивности болевого симптома была важной находкой, хотя ее причина не до конца ясна.

Общее число осложнений раннего послеоперационного периода также чаще регистрировали у пациентов 2б подгруппы (табл. 2, рис. 5).

Полученные результаты показали, что предлагаемая технология способствует более раннему восстановлению кишечной перистальтики, отхождению газов, появлению первого стула и уменьшению числа пациентов, которых беспокоит тошнота (рис. 6–8).

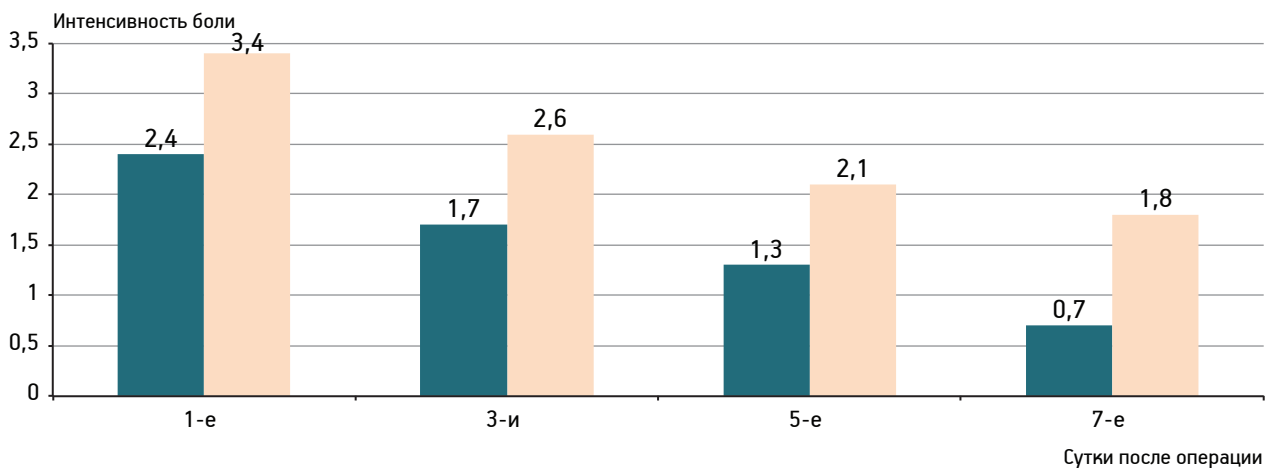


Рис. 3. Интенсивность болевого синдрома

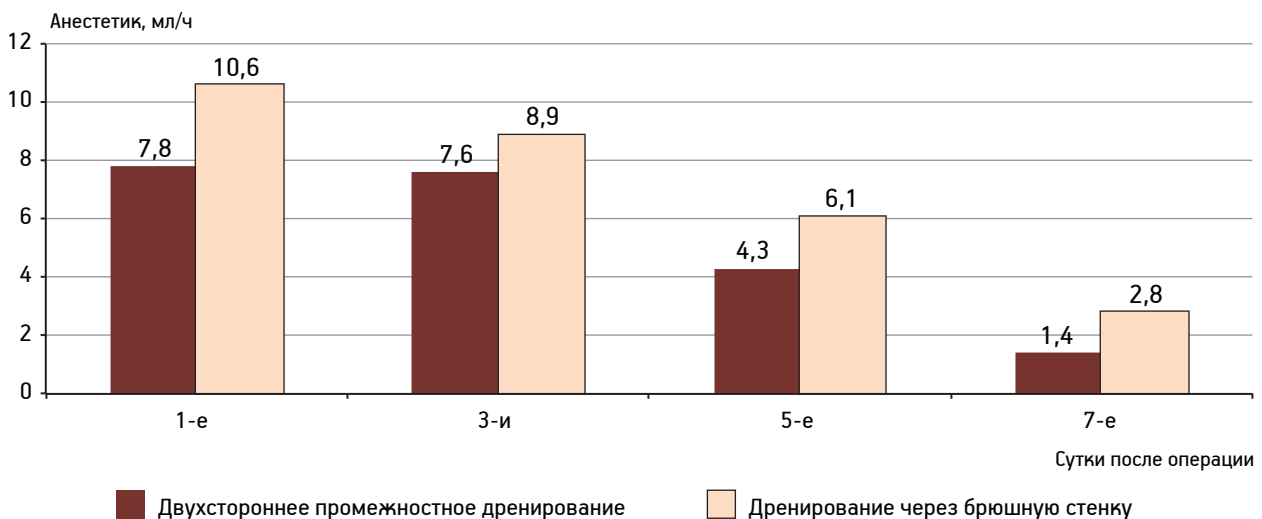


Рис. 4. Потребность в перидуральной анестезии

Все осложнения, зарегистрированные в течение 30 дней после операции

Осложнение	1-я группа (промежностное дренирование), n=104		2-я группа (дренирование через брюшную стенку), n=100	
	1а, n=36	1б, n=68	2а, n=36	2б, n=64
<i>Желудочно-кишечная система</i>				
отсутствие стула в течение 7 сут	1	6	6	21
острая дуоденальная язва	—	—	—	3
кишечная непроходимость	—	3	1	8
<i>Сердечно-сосудистая система</i>				
аритмия	—	3	1	8
инфаркт миокарда	—	1	—	3
<i>Мочеполовая система</i>				
мочеточнико-кишечный анастомоз	—	1	1	8
стриктура	—	3	—	3
несостоятельность	1	2	2	10
пиелонефрит	—	—	—	—
<i>Лёгочная система</i>				
пневмония	—	3	3	6
респираторный дистресс-синдром взрослых	—	—	—	3
<i>Тромбоэмболии</i>				
тромбоз глубоких вен	—	3	1	11
лёгочные эмболии	—	3	—	6
<i>Раневые</i>				
раневая инфекция	1	2	1	2
эвентрация	—	—	—	3
<i>Другие</i>				
лимфоцеле	—	—	5	16
лихорадка неясного происхождения	1	2	1	8
послеоперационное кровотечение	—	—	—	3

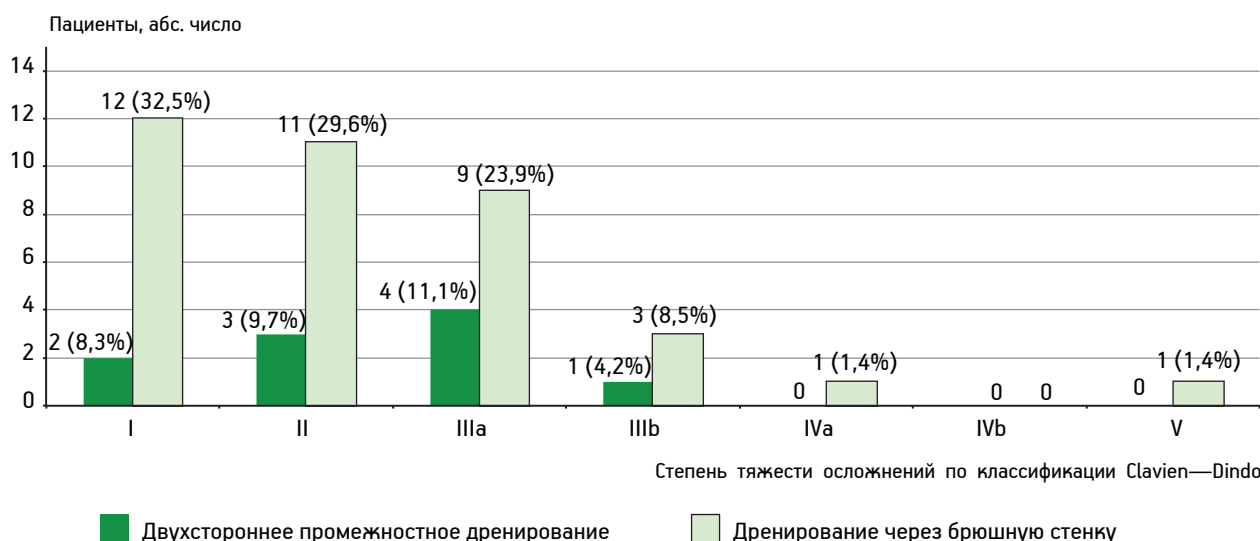


Рис. 5. Частота развития осложнений в ранние сроки послеоперационного периода

Большая частота формирования послеоперационных лимфоцеле была одной из основных причин данного исследования по модификации дренирования брюшной полости и малого таза [8, 13, 14]. Частота развития лимфоцеле значительно отлича-

лась между исследуемыми группами (ни одного случая в 1-й группе и 21 — во 2-й). Пациентам с выявленным лимфоцеле под контролем УЗИ и местным обезболиванием набором для нефростомии выполняли пункционную эвакуацию скопив-

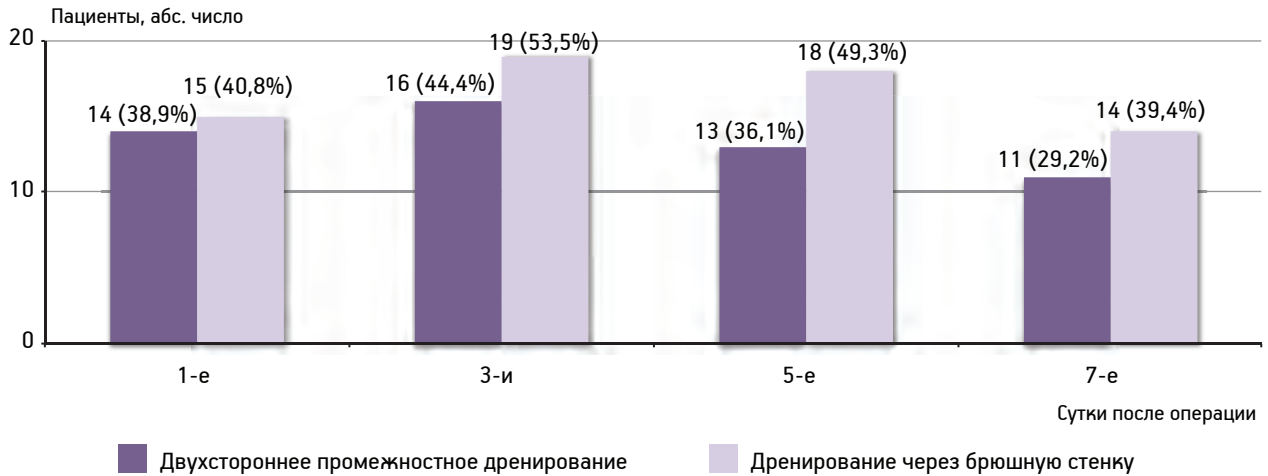


Рис. 6. Тошнота в ранние сроки послеоперационного периода

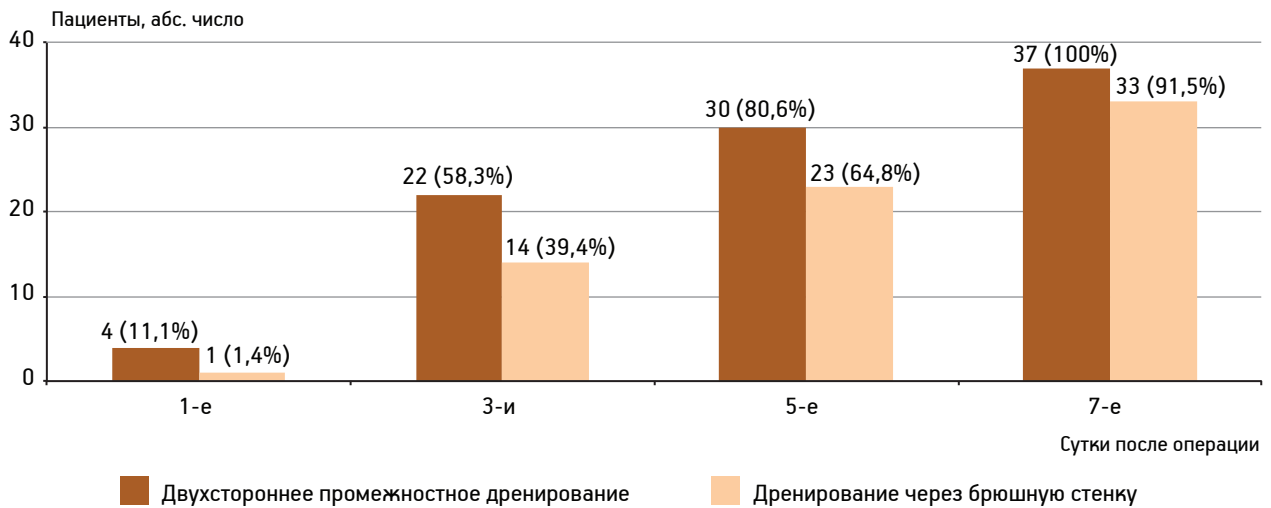


Рис. 7. Метеоризм в ранние сроки послеоперационного периода

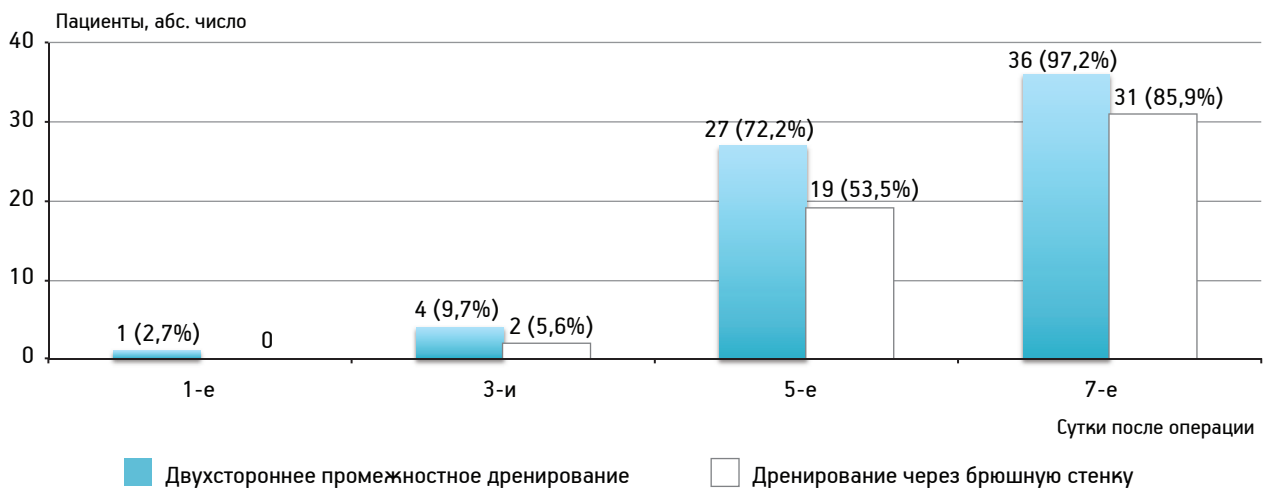


Рис. 8. Первый стул в ранние сроки послеоперационного периода

Классификация послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo (2004)

Степень	Характеристика осложнений
I	Любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требующие медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств
II	Осложнения, требующие медикаментозной коррекции
III	Осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства
a	вмешательства не требуют общей анестезии
b	вмешательства под наркозом
IV	Осложнения, представляющие угрозу для жизни
a	сопровождаются дисфункцией одного органа
b	сопровождаются множественной органной дисфункцией
V	Смерть пациента

шейся лимфы. Пациенты с лимфоцеле достоверно дольше находились на стационарном лечении.

Все развившиеся осложнения были оценены с использованием классификации Clavien–Dindo, принятой в качестве стандарта в большинстве специализированных центров (табл. 3) [1, 6, 15]. Частота развития осложнений у наших пациентов (43%), в сравнении с результатами других центров, сопоставима [2–4, 9–12, 16]. Большинство осложнений были I или II степени. Отсутствие кишечной перистальтики на 3-й послеоперационный день мы расценивали как осложнение, тогда как многие авторы расценивают это как нормальное течение послеоперационного периода. Гораздо меньше осложнений мы наблюдали в 16 подгруппе у пациентов с применением двухстороннего промежностного дренирования в сравнении с контрольной 1a подгруппой (30 и 56%, соответственно,  $p < 0,001$ ).

Выделены также другие характеристики послеоперационного периода, которые значительно отличались в двух анализируемых подгруппах (16 и 26), см. табл. 2. Среди них следует отметить уменьшение интенсивности послеоперационного болевого синдрома, более раннее удаление эпидурального катетера и более ранняя активизация пациентов, а также уменьшение осложнений, связанных с поздней мобилизацией, таких как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, легочные ателектазы и пневмония. Разница в частоте и числе осложнений не приводила к увеличению продолжительности госпитализации, так как большинство осложнений было I и II степени и они не повлияли на общее послеоперационное выздоровление пациентов.

### Заключение

Двухстороннее промежностное дренирование после операций на органах малого таза, сопровождающихся цистэктомией и расширенной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией, улучшает послеоперационное восстановление кишечной перистальтики, ведёт к уменьшению интенсивности болевого синдрома и развития осложнений раннего послеоперационного периода, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Установка промежностных дренажей является простой в исполнении и безопасной процедурой. Мы рекомендуем двухстороннее промежностное дренирование после операций на органах малого таза, сопровождающихся цистэктомией и расширенной тазовой лимфаденэктомией, пациентам пожилого и старческого возраста.

### Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Комяков Б.К., Горелов С.И. и др. Надпузырная деривация мочи при цистэктомии // В сб.: Рак мочевого пузыря: Материалы конф. 21–22 мая. Ростов н/Д, 1998. С. 3–5.
2. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к ее решению // Практич. онкология. 2003. Т. 4. № 4. С. 232–234.
3. Коган М.И. Радикальная цистэктомия. Современный взгляд // В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы IV Всерос. конф. с участием стран СНГ. М., 2001. С. 113–114.
4. Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ближайшие результаты радикальной операции при раке мочевого пузыря // Урология. 2002. № 2. С. 15–19.
5. Demco L. Pain mapping of adhesions // J. Amer. Ass. Gynec. Laparosc. 2004. Vol. 11. P. 181–183.
6. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. P. 205–213.
7. Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N. et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1476–1480.

8. Ghoneim M.A., El-Mekresh M.M., El-Baz M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases // J. Urol. 1997. Vol. 158. P. 393–399.
9. Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D. et al. Identifying risk factors for potentially voidable complications following radical cystectomy // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 1231–1237.
10. Konety B.R., Allareddy V., Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data // Urology. 2006. Vol. 68. P. 58–64.
11. Kulkarni J.N. [et al.] Radical cystoprostatectomy: an extra-peritoneal retrograde approach // J. Urol. 1999. Vol. 161. P. 545–548.
12. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy // J. Urol. 2006. Vol. 175. P. 886–890.
13. Roth B., Birkhäuser F.D., Zehnder P. et al. Readaptation of the peritoneum following extended pelvic lymphadenectomy and cystectomy has a significant beneficial impact on early postoperative recovery and complications: results of a prospective randomized trial // Europ. Urol. 2011. Vol. 59. P. 204–210.
14. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology // Europ. Urol. 2009. Vol. 55. P. 164–176.
15. Studer U.E., Danuser H., Thalmann G.N. et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute // J. Urol. 2006. Vol. 176. P. 161–166.
16. Van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions // Colorectal Dis. 2007. Vol. 9. P. 25–34.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 141–148

S. S. Krestyaninov<sup>1</sup>, I. P. Kostyuk<sup>1</sup>, A. Yu. Shestaev<sup>1</sup>, K. G. Shostka<sup>2</sup>, L. A. Vasilev<sup>1</sup>,  
V. K. Kheyfec<sup>3</sup>, A. N. Pavlenko<sup>2</sup>, O. F. Kagan<sup>3</sup>

#### COMPLETION TECHNOLOGY OF PELVIC SURGERY ACCOMPANYING WITH CYSTECTOMY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194175; <sup>2</sup> Leningrad Regional Oncology Health Centre; 34 Liteyny pr., St. Petersburg 191028; <sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Results of treatment of 204 elderly and senile patients who underwent cystoprostatectomy or anterior pelvic exenteration are analyzed. A comparative analysis of two groups of patients whose operation ended with the traditional drainage through the anterior abdominal wall (n=100), and bilateral perineal drainage (n=104) is presented. Bilateral perineal drainage after operations on the pelvic organs, accompanied by cystectomy and extended lymphadenectomy in conjunction with the restoration of the peritoneum lateral pelvic walls, improves postoperative recovery of intestinal peristalsis, promotes an earlier reduction in the intensity of pain and morbidity in the early postoperative period. Perineal installation of drains is a simple in design and safe procedure. We recommend bilateral perineal drainage after operations on the pelvic organs, accompanied by cystectomy and extended lymphadenectomy.

**Key words:** cystectomy, pelvic exenteration, bilateral perineal drainage

К. В. Косилов<sup>1</sup>, С. А. Лопарев<sup>2</sup>, М. А. Красных<sup>3</sup>, Л. В. Косилова<sup>4</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН КОМБИНАЦИЕЙ ПОВЫШЕННЫХ ДОЗ АНТИМУСКАРИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup> Дальневосточный федеральный университет, 690091 Владивосток, пос. Аякс, 10, кампус ДВФУ, корп. S2, к.10В; e-mail: oton2000@mail.ru; <sup>2</sup> Поликлиника № 3, 690005 Владивосток, ул. Луговая, 55; <sup>3</sup> Дальневосточный государственный рыбохозяйственный университет, 690087 Владивосток, ул. Луговая, 52а; <sup>4</sup> Владивостокская детская поликлиника № 2; 690034 Владивосток, ул. Приходько, 4

Проведено исследование 95 женщин с гиперактивностью мочевого пузыря (средний возраст 67,1 года), которые ранее (более чем за 6 мес до настоящего исследования) прошли курс монотерапии гидрохлоридом троспия в повышенной дозировке с нестойким или слабым эффектом. Все пациентки были распределены на три группы и получали лечение двумя антимускариновыми препаратами, одним из которых, по-прежнему, был гидрохлорид троспия. Во всех трех группах были зарегистрированы положительные результаты от предложенной схемы лечения. При добавлении в схему лечения второго антимускаринового агента у большинства пожилых женщин, страдающих гиперактивностью мочевого пузыря, отмечали значительный терапевтический эффект без увеличения числа и тяжести побочных симптомов.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, пожилые женщины, побочные эффекты, повышенные дозы антимускариновых препаратов, гидрохлорид троспия

Общая распространенность гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) у женщин быстро увеличивается с возрастом, особенно после 45 лет. Имеются сообщения о распространенности ГАМП почти у  $1/3$  женщин старше 65 лет, причем примерно у  $2/3$  из них проблема осложняется эпизодами недержания мочи. Пожилые женщины с ГАМП имеют значительные нарушения в качестве жизни по сравнению с пациентами, которые имеют другие хронические заболевания [1, 14, 16, 25, 35].

В специальной литературе имеются сообщения о том, что ГАМП у женщин формируется на принципиально другом фоне, чем у мужчин. В отличие от обструктивного влияния простаты у мужчин, на формирование ГАМП у пожилых женщин влияет, прежде всего, гормональный статус, состояние мышц тазового дна и органов малого таза [16, 25, 32]. Предпринимались попытки объяснить воз-

никновение этой патологии у пожилых женщин механическим травмированием интрамуральных ганглиев и проводящих афферентных структур мочевого пузыря, однако точная патофизиология этого процесса остается в настоящее время неясной [9, 23, 24, 30, 31, 33].

Лечение пациентов с симптомами ГАМП требует целенаправленной диагностической оценки. Адекватная оценка симптомов ГАМП предполагает использование Руководства Европейской ассоциации по недержанию мочи (2009) [28, 36]. Уродинамическое исследование в настоящее время рассматривают как достаточно доказательный способ оценки функционального состояния нижних мочевых путей и верификации ГАМП [29].

Использование антимускариновых препаратов считается стандартным фармакологическим подходом к лечению ГАМП. При этом ни один препарат в настоящее время не является очевидно более эффективным при терапии ГАМП, что объясняется, прежде всего, разной тропностью каждого из них к широкому спектру мускариновых рецепторов, неравномерно представленных в мочевом пузыре пожилых женщин. Подобное положение обусловлено и минимальным числом публикаций о парном сравнении эффективности антимускариновых препаратов у пожилых женщин и, как правило, относительно коротким периодом наблюдения [2, 8].

Все антихолинергические препараты могут иметь раздражающие пожилых пациентов побочные эффекты. Наиболее распространенным из них является сухость во рту, тошнота, головокружение [18, 37]. Среди антихолинергических средств только оксибутинин, солифенацин, толтеродин и гидрохлорид троспия имеют высокий уровень клинических рекомендаций и доказательств эффектив-

ности; из них оксibuтинин и толтеродин изучены наиболее широко [6, 20]. Однако и эти препараты для некоторых пациентов не оправдывают ожиданий из-за побочных эффектов или недостаточно терапевтического эффекта. С другой стороны, S. Madersbacher и др. [21] в своих работах указывают, что почти 30 % их пациентов, страдавших от постоянных симптомов ГАМП, отмечали повышение эффективности лекарств с увеличением дозы или при подключении второго антимускаринового препарата.

В более ранних исследованиях (2008–2010 гг.) мы добились повышения терапевтического эффекта от удвоения дозы антимускаринового препарата без статистически значимого увеличения побочных эффектов. Однако некоторые из пациентов (37,9 %), получавшие повышенные уровни антимускариновых, по-прежнему продолжали страдать от симптомов недержания и urgency.

На основе предварительных результатов работы мы предположили, что включение в курс лечения второго антимускаринового препарата, воздействующего, преимущественно, на другие типы мускариновых рецепторов, может привести к значительной стабилизации мочевого пузыря без существенного нарастания побочных эффектов.

### Материалы и методы

Отбор пациентов — женщин 65–74 лет (средний возраст 67,1 года) — проводили двойным слепым методом. Он являлся второй фазой клинического испытания, проводимого с 2008 г. в уродинамическом центре Приморского краевого диагностического центра (Владивосток, РФ). С 2010 по 2012 г. 95 женщин старше 65 лет, ранее получавших повышенную дозу гидрохлорида троспия, симптомы ГАМП у которых не удалось купировать или терапевтический эффект оказался кратковременным и у которых отмечали незначительные или отсутствие побочных эффектов, были зачислены в новую группу клинического испытания.

Основными критериями исключения из группы при отборе были наличие тяжелых расстройств здоровья либо непереносимость препаратов изучаемого спектра. Сопутствующее лечение другими антихолинергическими препаратами, антидепрессантами, B-симпатомиметиками не допускалось.

Исследование было проведено в соответствии с Руководством по клинической практике (ССР) и Хельсинкской декларацией. До исследования

письменное информированное согласие было получено от каждого больного [28, 36]. Каждому пациенту была сохранена увеличенная доза исходного препарата — гидрохлорида троспия — и добавлен второй антимускариновый препарат (оксibuтинин, толтеродин или солифенадин), первоначально в дозе, рекомендуемой производителем, далее — в увеличенной дозе при хорошей переносимости. В зависимости от того, какой из препаратов получал пациент, он был распределен в одну из трех групп — А, В или С. Все пациенты находились под постоянным амбулаторным наблюдением в течение 6 нед [2, 7, 10, 13, 15, 25, 34].

Первоначальные данные были собраны с помощью прикладной программы Excel стандартного пакета Microsoft-XP (Microsoft-Rus, Владивосток) и проанализированы с использованием программ статистического анализа JMP SAS Statistical Discovery 8.0.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Тесты Вилкоксона и Крускала–Уоллиса были задействованы для сравнения результатов в каждой группе до и после добавления еще одного препарата. Односторонний анализ дисперсии (ANOVAs) с критерием Туки–Крамера был использован для сравнения эффектов в трех группах. Значения стандартного отклонения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Уродинамические исследования (цистоманометрия, урофлоуметрия, профилометрия уретры, ректальная миография, видеоцистография) рассматривают в настоящее время как весьма ценный способ оценки пациентов с симптомами ГАМП. Большинство экспертов сходятся во мнении, что они обеспечивают наиболее точную диагностику нарушений в нижних мочевых путях [27].

Состояние уродинамики нижних мочевых путей мы оценивали в соответствии с руководящими принципами Международного общества воздержания (ICS) [27, 28, 36]. Для уродинамического обследования была использована уродинамическая система «Relief-01» (DALPRIBOR, Владивосток) с двойным катетером microtip (UROBAR, 9 гл; Raumedic AG, Helmbrechts, Германия). Были записаны и проанализированы следующие данные: максимальная ёмкость мочевого пузыря, рефлекс объёма мочевого пузыря, максимальное давление в детрузоре и его эластичность.

Уродинамическое обследование проводили до начала обследования, на 6-й неделе и по окончании 4-го месяца от начала лечения. Уродинамические параметры для эффективного лечения были определены следующим образом: изменение внутривпу-

зырного давления не менее 40 см  $H_2O$ , повышение ёмкости мочевого пузыря до 300 мл и более, повышение эластичности мочевого пузыря более 25 мл/см  $H_2O$ . Терминология исследования и уродинамических параметров следует из рекомендаций Международной ассоциации по недержанию мочи Европейского урологического общества [27].

Контролировали состояние пациентов с помощью дневников мочеиспускания — стандартным опросником OAB-q (Over-active Bladder Questionnaire), дополненным графами, содержащими информацию о возможных побочных эффектах [3, 22].

Пациенты группы А ( $n=32$ , средний возраст 69,2 года;  $SD\pm 11,9$ ) получали 60 мг гидрохлорида тропсия и оксibuтинин в дозе 10–25 мг (см. табл. 1). Пациенты группы В ( $n=35$ , средний возраст 63,3 года;  $SD\pm 10,2$ ) получали 60 мг гидрохлорида тропсия и толтеродин в дозе 4–8 мг. Пациенты группы С ( $n=28$ , средний возраст 69,7 года;  $SD\pm 8,6$ ) получали 60 мг гидрохлорида тропсия и солифенацин в дозе 20–40 мг. В начале курса доза гидрохлорида тропсия была повышенной в 2 раза и оставалась таковой на всем протяжении лечения, доза второго антимускаринового препарата вначале была стандартной, на 7–9-й день была увеличена в 2 раза (табл. 1).

## Результаты и обсуждение

Семнадцать пациентов сообщили о побочных эффектах, из них пять прекратили успешное лечение (в группе А — 3, в группе В — 2), остальные 12 имели слабо выраженные побочные эффекты, поэтому комбинированная терапия была продолжена, в двух случаях — с уменьшением дозы препаратов. У 8 пациентов группы А никакого положительного эффекта от добавления второго антимускаринового препарата отмечено не было, они прекратили прием препаратов на 9-й (один), 23-й (двое), 27-й (двое), 28-й (один), 30-й (один) и 37-й (один) день лечения (см. табл. 1, табл. 2).

В результате комбинированного лечения число эпизодов недержания мочи снизилось суммарно во всех группах в среднем от 6 до 2,5 в день.

Суммарно по всем группам медиана ёмкости мочевого пузыря увеличилась (189–311 мл), как и рефлекс объёма (131–282 мл); растяжимость (эластичность) детрузора также улучшилась — с 17 до 36 мл/см  $H_2O$  (табл. 3, рисунок).

В группе А число эпизодов недержания мочи снизилось в среднем с 5,7 до 3,1 в день.

Таблица 1

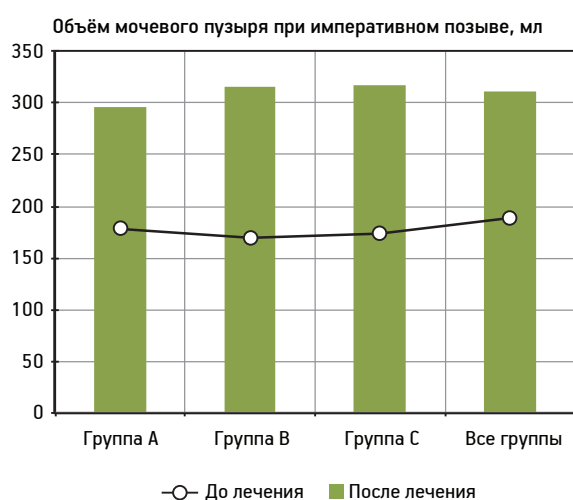
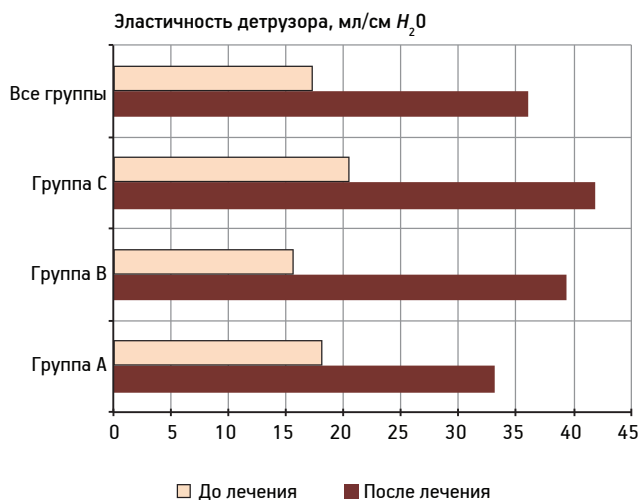
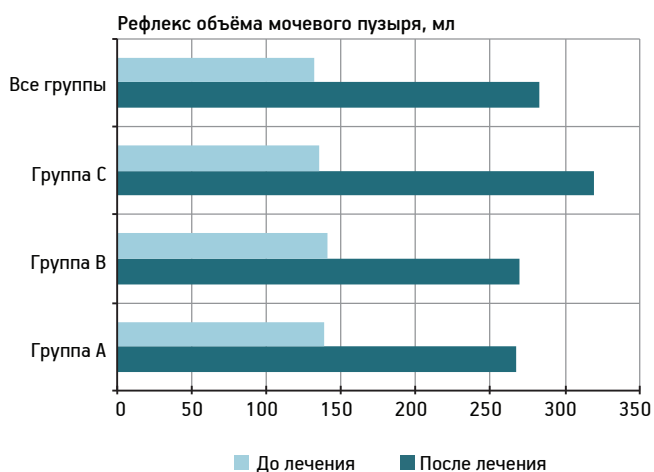
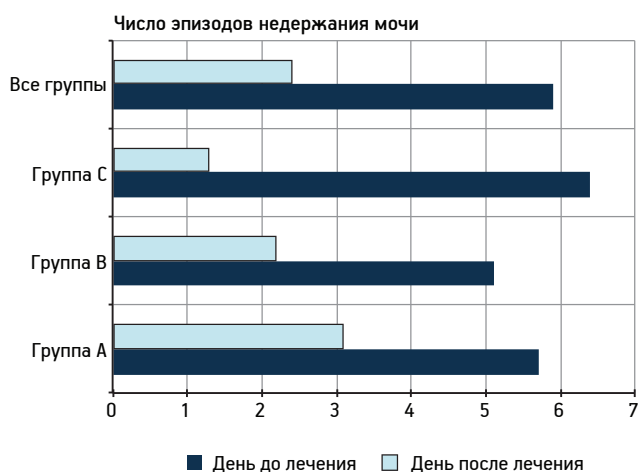
Схема лечения пожилых женщин с симптомами гиперактивности мочевого пузыря,  $n=95$ 

Группа пациентов	Препарат	Начальная схема лечения		Схема, примененная в данном исследовании													
		стандартная доза, мг	двойная доза, мг	Дни лечения													
				1–8-й	9-й	10-й	23–29-й	30-й	31-й	32-й	33-й	34–36-й	37-й	41-й			
А, $n=32$	Гидрохлорид тропсия	30	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Оксibuтинин	10–25	10	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
В, $n=35$	Гидрохлорид тропсия	30	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Толтеродин	4–8	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
С, $n=28$	Гидрохлорид тропсия	30	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Солифенацин	20–40	20	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

Примечание. Серым цветом выделены дни прекращения терапии отдельными пациентками в связи с появлением непереносимых побочных эффектов; черным цветом обозначены дни отказа от терапии в связи с отсутствием клинического эффекта; с 11-го по 22-й день больные принимали те же лекарства в тех же дозах, отказов от лечения не было.

**Число больных с побочными эффектами**

Клинический симптом	Группа А, n=27	Группа В, n=31	Группа С, n=23
Сухость во рту	5	5	2
Ухудшение зрения	0	1	0
Головокружение	0	1	0
Тошнота, рвота	0	2	0
Сыпь	0	0	0
Сухость кожных покровов, кожный зуд	0	0	0
Психоэмоциональная лабильность	0	0	0
Нарушения сна	0	0	0
Когнитивные нарушения	0	0	0
Ухудшение памяти	0	0	0
Галлюцинации	0	0	0
Боль в области живота, вздутие, метеоризм	1	0	0
Другие расстройства самочувствия	0	0	0
Отказ от лечения из-за побочных эффектов	3	2	0
Прекращение лечения из-за неудовлетворительного результата	8	0	0



*Изменение уродинамических и клинических характеристик состояния мочевого пузыря у пожилых женщин с симптомами его гиперактивности*

Изменение клинических и инструментальных показателей состояния недержания мочевого пузыря у пациенток после курса терапии,  $n=95$

Группа пациенток	Показатели дневников мочеиспускания ( $\pm SD$ )		Уродинамические показатели, $\pm SD$					
	Число эпизодов недержания мочи в день		объём мочевого пузыря при первом позыве ( <i>reflex volume</i> ), мл		объём мочевого пузыря при императивном позыве ( <i>bladder capacity</i> ), мл		внутрипузырное давление при максимальном объёме ( <i>detrusor compliance</i> ), мл/см $H_2O$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
А, $n=32$	5,7 $\pm$ 2,3	3,1 $\pm$ 1,1*	138,9 $\pm$ 42,0	267,5 $\pm$ 53,8*	177,4 $\pm$ 37,3	295,3 $\pm$ 56,0*	18,2 $\pm$ 3,1	33,1 $\pm$ 8,1*
В, $n=35$	5,1 $\pm$ 2,4	2,2 $\pm$ 1,5*	140,7 $\pm$ 33,8	269,8 $\pm$ 44,7*	169,5 $\pm$ 41,3	315,5 $\pm$ 43,0**	15,7 $\pm$ 3,7	39,5 $\pm$ 11,3*
С, $n=28$	6,4 $\pm$ 2,6	1,3 $\pm$ 0,9**	135,0 $\pm$ 43,4	319,8 $\pm$ 67,1*	173,7 $\pm$ 33,2	317,8 $\pm$ 40,1**	20,5 $\pm$ 5,2	41,9 $\pm$ 8,5**
Все группы	5,9 $\pm$ 2,7	2,4 $\pm$ 1,1*	131,5 $\pm$ 32,1	282,0 $\pm$ 41,1*	189,4 $\pm$ 47,1	311,5 $\pm$ 51,7**	17,4 $\pm$ 3,9	36,1 $\pm$ 6,6**

Примечание. Стандартное отклонение (SD) \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ . Различия в уровне параметров между обследованиями на 6-й неделе и после шестимесячного перерыва были незначительны (статистически недостоверны), поэтому они не даны

Уродинамическое исследование определило увеличение рефлекса объёма в среднем от 138 до 267 мл, максимальной ёмкости мочевого пузыря — со 177 до 295 мл, повышение эластичности детрузора — с 18 до 33 мл/см  $H_2O$ . В группе В усредненное число эпизодов недержания сократилось с 5,1 до 2,2, рефлекс объёма увеличился с медианного значения 140 до 269 мл, максимальная ёмкость мочевого пузыря поднялась со 169 до 315 мл, метрическое значение эластичности детрузора повысилось с 15 до 39 мл/см  $H_2O$ . Ещё больший эффект был в группе С: число эпизодов недержания сократилось с 6,4 до 1,3, рефлекс объёма вырос со 135 до 319 мл, максимальная ёмкость — со 173 до 317 мл, значение эластичности — с 20 до 41 мл/см  $H_2O$ . В табл. 3 и на рисунке приведены усредненные уродинамические параметры для всех трех групп.

Таким образом, уродинамические и дневниковые маркеры состояния гидродинамики нижних мочевых путей у пациентов группы С после курса лечения оказались несколько лучше по сравнению с другими группами, но различия не были статистически значимыми ( $p \geq 0,05$ ). Наибольшую статистическую значимость имели различия максимальной ёмкости мочевого пузыря в группах В и С — соответственно, до и после лечения, а также эластичности детрузора в группе С ( $p < 0,01$ , ANOVA). По остальным параметрам во всех группах значимость различий не превышала значения  $p < 0,05$ . Представленные в табл. 3 данные получены из уродинамической оценки состояния нижних мочевых путей непосредственно после лечения двумя антимускариновыми препаратами. Окончательная оценка состояния пациентов была выполнена через 4 мес после курса лечения. Полученные результаты хотя и оказались несколько хуже, чем непосредственно после лечения, статистически достоверно от них не отличались, поэтому мы сочли их воспроизведение в данной статье неоправданным.

Использование антимускариновых препаратов в рекомендуемой дозировке примерно у  $1/3$  пожилых женщин не оказывает достаточного клинического эффекта [2, 8, 16, 27, 34]. Это обуславливает необходимость поиска новой тактики консервативного лечения таких пациентов. В специальной литературе имеются сообщения об одновременном использовании двух антимускариновых препаратов с разным спектром воздействия на рецептивный аппарат детрузора для повышения эффективности курсовой терапии. Имеются также данные о том, что увеличение доз антимускариновых препаратов, как правило, не увеличивает число и выраженность

побочных эффектов в статистически значимом выражении [2, 10, 15].

Группа исследователей до нас [2] уже применяла комбинированное лечение высокими дозами антимускариновых препаратов. Однако эти авторы использовали другую, отличную от предложенной, комбинацию препаратов, исследование не проводили специально у пожилых женщин. Кроме того, мы изучали расширенный спектр побочных эффектов.

Результат, который был получен в популяции пожилых женщин после группировки данных и статистического анализа, позволил говорить о значительном увеличении рефлекторного объема, максимальной ёмкости мочевого пузыря и эластичности детрузора в рамках проведенного лечения во всех трех обследованных группах. Главный положительный клинический результат — значительное уменьшение ежедневных эпизодов недержания мочи или их прекращение. Большинство пациенток подтвердили, что сокращение частоты эпизодов недержания имело положительное влияние на качество их жизни.

Что касается понимания механизма полученного эффекта, то, на наш взгляд, его следует рассматривать в плоскости избирательного воздействия антимускариновых препаратов на разные виды рецепторов мочевого пузыря, а также, возможно, в суммарной активации разными антимускариновыми агентами субуротелиальных  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторов, которые хорошо сохраняются в мочевом пузыре у пожилых женщин [5, 13]. Гидрохлорид тропсия обладает постоянным и достаточно высоким сродством ко всем рецепторам ( $M_{1-5}$ ), вызывая у части реципиентов сравнительно мягкие побочные эффекты. Наиболее выраженное позитивное действие было получено в группе С при использовании комбинации гидрохлорида тропсия и солифенадина, действующего избирательно на  $M_3$ -рецепторы [4, 11, 12, 26, 38].

Мы предполагаем, что синергетическая активация разных мускариновых рецепторов или взаимодействие рецепторов на разные структурные уровни детрузора при сочетанном воздействии антимускариновых препаратов у пожилых женщин может быть одним из рациональных объяснений положительных результатов настоящего исследования. Ослабление регулирования антимускариновых препаратов одних типов рецепторов при монотерапии может компенсироваться лучшей заместительной восприимчивостью других типов при использовании второго препарата у пожилых пациентов.

Воздействие антимускариновых препаратов на все уровни ЦНС в настоящее время в центре внимания нескольких групп исследователей [17, 19]. Возможным перспективным направлением предложенного варианта лечения было бы исследование уменьшения дозы препаратов при комбинированном их использовании либо комбинация их с эстрогенами.

## Выводы

Использование двух антимускариновых препаратов в увеличенных дозах является эффективным методом лечения ургентного недержания мочи и гиперактивности мочевого пузыря у пожилых женщин в тех случаях, когда лечение одним препаратом неэффективно. Побочные эффекты при этом отмечают в равной степени у пациентов, получавших как один, так и два антимускариновых препарата. Данная схема лечения может быть предложена пожилым пациентам с данной патологией до назначения инвазивных методов.

Необходимы дальнейшие исследования для получения данных о долгосрочных результатах и побочных эффектах, а также о результатах применения комбинированной терапии антимускариновыми препаратами нового поколения у пожилых женщин.

*Исследование выполнено на собственные средства авторов. Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Abrams P., Kelleher C. J., Kerr L. A., Rogers R. G. Overactive bladder significantly affects quality of life // *Amer. J. Manag. Care.* 2000. Vol. 6 (Suppl.). P. S580–590.
2. Amend B., Hennenlotter J., Schäfer T. et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects // *Europ. Urol.* 2008. Vol. 53. P. 1021–1028.
3. Amundsen C. L., Parsons M., Cardozo L. et al. Bladder diary volume per void measurements in detrusor overactivity // *J. Urol.* 2006. Vol. 176 (6 Pt. 1). P. 2530–2534.
4. Andersson K. E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder // *Lancet Neurol.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 46–53.
5. Andersson K. E. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract: Review // *Handb. exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 202. P. 319–344.
6. Athanasopoulos A. The pharmacotherapy of overactive bladder // *Expert Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 7. P. 1003–1005.
7. Bödeker R., Madersbacher H., Neumeister C., Zellner M. Dose escalation improves therapeutic outcome: post hoc analysis of data from a 12-week, multicentre, double-blind, parallel-group trial of trospium chloride in patients with urinary urge incontinence // *BMC Urol.* 2010. Vol. 10. P. 15.
8. Brostrom S., Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use // *Europ. J. clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65. P. 309–314.
9. Campeau L., Tu L., Lemieux M. et al. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress

urinary incontinence in elderly women // *Neurourol. Urodyn.* 2007. Vol. 26. P. 990–994.

10. Chancellor M.B., Anderson R.U., Boone T.B. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity // *Amer. J. phys. Med.* 2006. Vol. 85. P. 536–545.

11. Chancellor M.B., Zinner N., Whitmore K. et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 10. P. 1766–1781.

12. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder // *Int. J. clin. Pract.* 2010. Vol. 64. Iss. 11. P. 1535–1540.

13. Chapple C.R., Khullar V., Gabriel Z. et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder, an update of a systematic review and metaanalysis // *Europ. Urol.* 2008. Vol. 54. P. 543–562.

14. Coyne K.S., Payne C., Bhattacharyya S.K. et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey // *Value Hlth.* 2004. Vol. 7. P. 455–463.

15. Horstmann M., Schaefer T., Aguilar Y. et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage // *Neurourol. Urodyn.* 2006. Vol. 25. Iss. 5. P. 441–445.

16. Hunter K.F., Voaklander D., Hsu Z.Y. et al. Lower urinary tract symptoms and falls risk among older women receiving home support: a prospective cohort study // *BMC Geriatr.* 2013. Vol. 13. P. 46.

17. Igawa Y., Aizawa N., Homma Y. Beta3-adrenoceptor agonists: possible role in the treatment of overactive bladder // *Korean J. Urol.* 2010. Vol. 51. № 12. P. 811–818.

18. Johnson T.M. II, Burgio K., Redden D. et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 846–850.

19. Kanai A.J. Afferent mechanism in the urinary tract. Review // *Handb. exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 202. P. 171–205.

20. Korstanje C., Krauwinkel W. Specific pharmacokinetic aspects of the urinary tract. Review // *Handb. exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 202. P. 267–282.

21. Madersbacher S., Pycha A., Schatzl G. et al. The aging lower urinary tract: A comparative urodynamic study of men and women // *Urology.* 1998. Vol. 51. P. 206–212.

22. Parsons M., Amundsen C.L., Cardozo L. et al. Bladder diary patterns in detrusor overactivity and urodynamic stress incontinence // *Neurourol. Urodyn.* 2007. Vol. 26. № 6. P. 800–806.

23. Pfisterer M.H., Griffiths D., Schafer W., Resnick N.M. The effect of age on lower urinary tract function: A study in women // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. № 3. P. 405–412.

24. Pfisterer M.H., Griffiths D.J., Rosenberg L. et al. The impact of detrusor overactivity on bladder function in younger and older women // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 5. P. 1777–1783.

25. Rosier P.F., Gajewski J.B., Sand P.K. et al. Executive summary: The International Consultation on Incontinence 2008–Committee on: «Dynamic Testing»; for urinary incontinence and for fecal incontinence. Part 1: Innovations in urodynamic techniques and urodynamic testing for signs and symptoms of urinary incontinence in female patients // *Neurourol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. P. 140.

26. Ruby C.M., Hanlon J.T., Boudreau R.M. et al. The Effect of Medication Use on Urinary Incontinence in Community-Dwelling Elderly Women // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2010. Vol. 58. № 9. P. 1715–1720.

27. Schafer W., Abrams P., Liao L. et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies // *Neurol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. P. 261–274.

28. Schroder A., Abrams P., Andersson K.-E. et al. Guidelines on Urinary Incontinence European Association of Urology, 2009. S. 52.

29. Singh G., Lucas M., Dolan L. et al. Minimum standards for urodynamic practice in the UK // *Neurol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. Iss. 8. P. 1365–1372.

30. Smith A.L., Wein A.J. Estrogen Replacement Therapy for the Treatment of Postmenopausal Genitourinary Tract Dysfunction // *Discov. Med.* 2010. Vol. 10. № 55. P. 500–510.

31. Smith P.P. Aging and the underactive detrusor: A failure of activity or activation? // *Neurourol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. № 3. P. 408–412.

32. Tadic S.D., Griffiths D., Murrin A. et al. Brain activity during bladder filling is related to white matter structural changes in older women with urinary incontinence // *Neuroimage.* 2010. Vol. 51. № 4. P. 1294–1302. Published Online: March 17, 2010.

33. Taylor J.A. 3rd, Kuchel G.A. Detrusor underactivity: Clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. P. 1920–1932.

34. Ulahannan D., Wagg A. The safety and efficacy of tolterodine extended release in the treatment of overactive bladder in the elderly // *Clin. Interventions Aging.* 2009. Vol. 4. № 28 (1). P. 47–51.

35. Wagner T.H., Hu T.W., Bentkover J. et al. Health-related consequences of overactive bladder // *Amer. J. Manag. Care.* 2002. Vol. 8 (Suppl.). P. S598–607.

36. Woodford H., George J. NICE guidelines on urinary incontinence in women // *Age Ageing* 2007. Vol. 36. P. 349–350.

37. Wyndaele J.-J. Conservative treatment of patients with neurogenic bladder // *Europ. Urol. (Suppl.)*. 2008. Vol. 7. P. 557–565.

38. Wyndaele J.-J., Goldfischer E.R., Morrow J.D. et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study // *Int. J. clin. Pract.* 2009. Vol. 63. Iss. 4. P. 560–567.

*Adv. geront.* 2014. Vol. 27. № 1. P. 149–155

K. V. Kosilov<sup>1</sup>, S. A. Loparev<sup>2</sup>, M. A. Krasnykh, L. V. Kosilova<sup>4</sup>

#### TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER IN OLDER WOMEN INCREASED DOSES OF ANTIMUSCARINIC DRUGS SAFE AND EFFECTIVE ALTERNATIVE TO EXISTING METHODS

<sup>1</sup> Far Eastern Federal University, Institute of Physical Health, 10V, bld. S2 Campus, pos. Ayaks, Vladivostok 690091; e-mail: oton2000@mail.ru; <sup>2</sup> Municipal polyclinic № 3, 55 ul. Lugovaya, Vladivostok 690005;

<sup>3</sup> Far Eastern State Fishery University, 52a ul. Lugovaya, Vladivostok 690087;

<sup>4</sup> Pediatric Polyclinic № 2, 4 ul. Prikhodko, Vladivostok 690034

The study included 95 female patients of 65 to 74 years (average age 67,1 years), who previously (more than 6 months before this study) took a course of monotherapy with hydrochloride trospium in higher dosages with unstable or weak effect. In this study, all patients were divided into three groups and were treated with two antimuscarinic drugs. The majority of older women suffering from OAB and treatment-resistant taking one antimuscarinic drug in high doses showed a significant positive progress in a state by adding a second antimuscarinic agent. The received side effects do not exceed thereof in comparison with treatment with a single drug.

**Key words:** *overactive bladder, older women, side effects, higher doses of antimuscarinic drugs, trospium hydrochloride*

*К. В. Китачёв<sup>1</sup>, А. Б. Сазонов<sup>1</sup>, К. Л. Козлов<sup>2</sup>, К. Ю. Петров<sup>1</sup>,  
А. С. Слюсарев<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>2</sup>*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА СОСУДОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВАСКУЛОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

<sup>1</sup> Первая клиника хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: kitachov@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Ведущей причиной облитерирующих заболеваний артерий является атеросклероз, на долю которого приходится до 80–90% случаев. Основным патогенетическим механизмом является нарушение функции эндотелия, которое усугубляется при артериальной гипертензии, сахарном диабете, сердечной недостаточности. Стремление современного общества к улучшению качества жизни обусловило повышенный интерес к проблемам здоровья человека в целом и его сексуального здоровья в частности, так как эректильная функция является важным фактором уровня качества жизни, что заставляет искать более эффективные методы диагностики, лечения и реабилитации больных. Цель работы — оценка эффективности применения вазоактивного трипептида «Везуген» у 41 больного, страдающего васкулогенной эректильной дисфункцией как одним из проявлений атеросклероза. Проведенный сравнительный анализ клинических и инструментальных показателей установил, что кровоток в магистральных артериях полового члена до и после курса монотерапии препаратом достоверно улучшается как по клинической картине, так и по объективным показателям.

**Ключевые слова:** *пожилой возраст, эректильная дисфункция, вазоактивный пептид, Везуген*

Хорошо известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклерозом, чрезвычайно широко распространены [4, 7, 10]. Импотенция, или эректильная дисфункция (ЭД), как сигнальный симптом зачастую является одним из первых проявлений атеросклеротического поражения аортоподвздошного сегмента. Это подтверждается результатами исследований, показавших повышение вероятности наличия у больных с ЭД признаков ИБС, худшее состояние системной эндотелиальной функции в этой группе мужчин, а также повышение у них риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что все эти факты касаются лишь артериогенной формы

ЭД. Импотенция — это продолжительная (не менее 6 мес) неспособность мужчины достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительной сексуальной активности [1, 5].

До середины XX столетия представления о физиологии и патофизиологии эрекции были крайне скудными, а лечением расстройств эрекции занимались, в основном, психиатры. К настоящему времени этиологические факторы артериогенной ЭД хорошо изучены. Стенотические и окклюзионные поражения в проксимальных отделах гипогастрокавернозной системы практически не отличаются от таковых в других отделах артериальной системы человека. Исследование патологических изменений в артериальном русле полового члена, предпринятые V. Michal в 1973 г., позволило выявить у лиц старше 40 лет фибротизацию желез желобовидных сосочков, которые регулируют приток крови в пещеристые тела, пролиферацию интимы, кальцификацию всей сосудистой стенки, сужение, и, наконец, полную закупорку артерий полового члена [2, 5].

Многочисленными работами было доказано, что при артериальной гипертензии, хронической недостаточности кровообращения, сахарном диабете и других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе болезнях периферических сосудов, имеет место нарушение функции эндотелия [4, 9, 10]. Во время сексуальной стимуляции происходит угнетение симпатической и резкое усиление парасимпатической импульсации, сопровождающееся выделением парасимпатическими нервными окончаниями оксида азота, который является основным медиатором эрекции. Снижение способности эндотелия кавернозных артерий и синусов синтезировать и выделять оксид азота, а также уменьшение биодоступности последнего ведут к нарушению

расслабления гладкомышечных клеток сосудистой ткани, что ограничивает приток крови и препятствует развитию эрекции [1, 2, 5].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях (в том числе и собственных) доказана способность пептидного биорегулятора сосудов Везугена (СГР № RU.77.99.11.00 3.Е.012701.05.11) оказывать специфическое действие на клетки тканей сосудистой стенки, снижать уровень их спонтанной гибели, стимулировать регенеративные процессы эндотелия, нормализовать обмен оксида азота. Это позволило предположить эффективность Везугена для восстановления функции сосудистой стенки при артериогенной ЭД [4, 8, 9].

### Материалы и методы

В Первой клинике хирургии усовершенствования врачей им. П. А. Куприянова ВМА в период с января 2009 по июль 2010 г. был обследован 41 пациент с разными формами генерализованного атеросклероза. В исследование включены пациенты, которым реологическая терапия не проводилась ближайшие 6 мес. Таким образом, были максимально исключены положительные эффекты использованных ранее препаратов. Назначали монотерапию препаратом «Везуген» в течение 1 мес в дозировке 200 мкг/сут.

Выделены две группы пациентов с ишемией нижних конечностей: 1-я (контрольная) — 15 мужчин 65–80 лет, которым в период наблюдения специфическую терапию не назначали; 2-я (основная) — 26 мужчин 65–82 лет, которым в качестве монотерапии назначен курс Везугена в течение 1 мес. Все пациенты, включенные в исследование, относятся к старшим возрастным группам — пожилой (60–74 года) и старческой (75–89 лет) — по классификации ВОЗ.

Критериями отбора пациентов основной группы являлась степень ишемии нижних конечностей не тяжелее ИБ (дистанция безболевого ходьбы — 50–200 м, лодыжечно-плечевой индекс 0,45–0,7), критерием исключения послужило наличие критической ишемии нижних конечностей — боли в покое, некротические изменения дистальных сегментов конечности, синдром эндогенной интоксикации, поскольку указанные симптомы являлись показанием к срочному хирургическому лечению [7].

Для контроля эффективности лечения были выбраны: динамика Международного индекса

эректильной функции (МИЭФ-5), изменения показателей линейной скорости кровотока по артериям полового члена [5].

Основным инструментальным методом явилось доплеровское УЗ-сканирование артерий полового члена, которое позволяет получить наиболее точные результаты индивидуального артериального кровотока по пенильным артериям [2, 5]. Пиковая систолическая скорость в кавернозных артериях у здоровых лиц в норме составляет 30–35 см/с (учитывая максимальное значение на протяжении эрекции). Конечная диастолическая скорость в норме должна быть меньше 5 см/с (учитывая минимальное значение на протяжении эрекции) [5].

Допплерографические признаки артериальной недостаточности полового члена, определяемые в кавернозных артериях, практически одинаковы для поражения сосудов всех уровней. Основным признаком артериогенной ЭД является пиковая систолическая скорость менее 25 см/с. Разница скоростей кровотока в обеих кавернозных артериях более 10 см/с также является признаком артериальной недостаточности.

### Результаты и обсуждение

Динамика разных характеристик, описывающих качество жизни, представлена на рис. 1.

В качестве основного способа субъективной оценки изменения сексуальной функции применяли

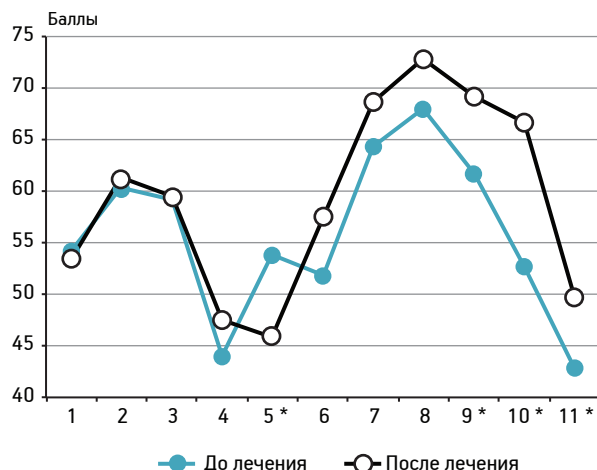


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни, 1 — физическое функционирование; 2 — физическое ограничение ролевых функций; 3 — физическая боль; 4 — общее здоровье; 5 — сон; 6 — жизненная сила; 7 — социальное функционирование; 8 — эмоциональное ограничение ролевых функций; 9 — психическое здоровье; 10 — функция нижних конечностей; 11 — половая функция. \*  $p < 0,01$  по сравнению с показателем в контрольной группе

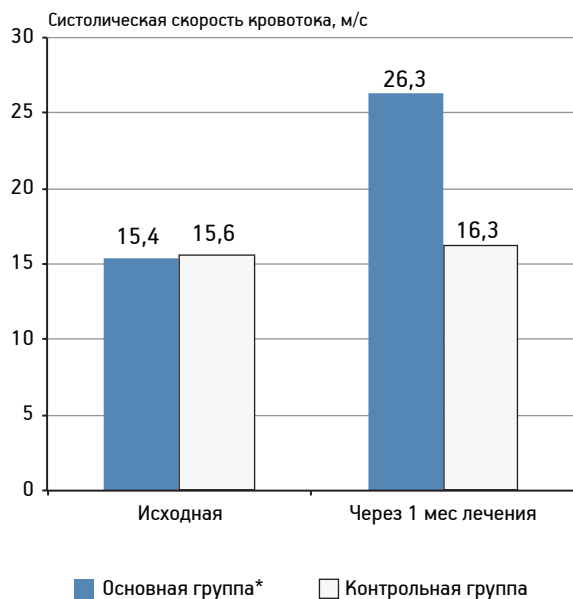


Рис. 2. Динамика систолической скорости кровотока по *a. dors. penis* (м/с), корреляция значима ( $r=0,95$ ).

\*  $p < 0,004$  по сравнению с показателем в контрольной группе

модифицированный нами опросник качества жизни SF 36 v.2, в который были внедрены специальные разделы (10 граф) из Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), а также оригинальные вопросы, характеризующие функцию нижних конечностей и эмоциональное отношение к лечению [3, 5, 6].

Достоверно лучшими становились показатели шкал, отражающих физическое здоровье (в том числе сексуальное) и социальное функционирование. Клинические данные подтверждаются и изменением инструментальных показателей. Так, выявлена положительная динамика скоростных показателей кровотока по основным артериям полового члена. Результаты сравнительного анализа пиковых систолических скоростей по пенильным артериям в исследуемых группах представлены на рис. 2 и 3.

У пациентов, принимавших Везуген в течение месяца, скорость кровотока по *aa. dorsalis et dorsalis profunda penis* превысила критическую границу в 25 см/с (различия статистически значимы).

Таким образом, у больных основной группы через месяц произошло улучшение качества половой жизни, а у больных контрольной группы оно осталось на прежнем уровне (различия статистически значимы). Тенденция к положительному результату открывает перспективы для дальнейших исследований в области лечения ЭД с применением пептидных биорегуляторов.

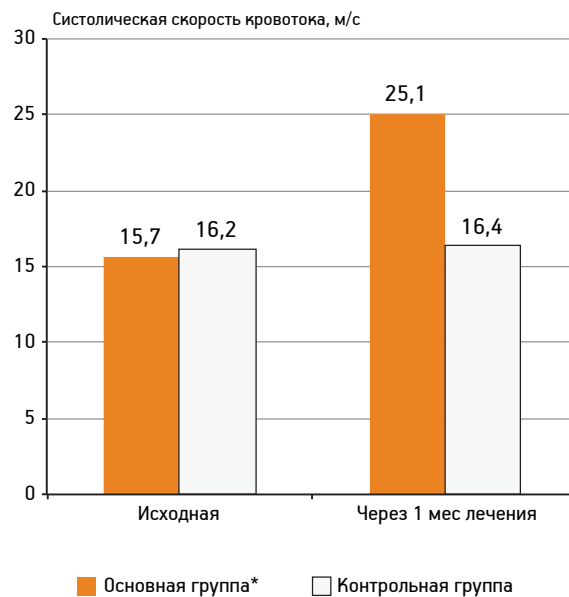


Рис. 3 Динамика систолической скорости кровотока по *a. prof. dors. penis* (м/с), корреляция значима ( $r=0,95$ ).

\*  $p < 0,001$  по сравнению с показателем в контрольной группе

Согласно современным представлениям, эндотелиальная функция, как и атеросклероз, ранней стадией которого она является, во всех случаях носит системный характер, поражая все отделы сосудистого русла организма [1, 2, 5]. При этом функциональное поражение большинства артериальных сосудов обычно протекает без клинических проявлений. В то же время, первым проявлением атеросклероза крупных артерий нередко являются опасные для жизни осложнения, такие как инфаркт или инсульт, что подчеркивает важность своевременного выявления ранних стадий поражения сосудистой системы [4, 7, 10].

Данные настоящего и других исследований, указывающих на важность рассмотрения ЭД в качестве первых проявлений системного повреждения эндотелия, свидетельствуют о том, что состояние эректильной функции является своего рода «барометром» состояния сосудистой системы мужчины. Понимание нарушений эрекции артериогенного происхождения как раннего признака сосудистого поражения предоставляет клиницисту уникальную возможность проведения превентивных мер, которые позволяют предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Особенно неблагоприятным прогностически считают сочетание кардиоваскулярной патологии, депрессии и ЭД, которое многие авторы предлагают обозначать как *mutually reinforcing triade* — взаимно потенцирующая триада [2, 5].

Новым подходом к профилактике и лечению заболеваний является биорегулирующая терапия, которая основана на применении пептидных регуляторов, аналогичных эндогенным [4, 8, 9].

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

### Вывод

Применение пептидного биорегулятора сосудов препарата «Везуген» курсом в течение 1 мес у пациентов пожилого и старческого возраста с эректильной дисфункцией позволяет улучшить качество половой жизни, что подтверждается приростом ультразвуковых характеристик кровотока в пенильных артериях. Вазоактивный трипептид Везуген можно рассматривать как перспективное средство для профилактики и лечения артериогенной эректильной дисфункции. Включение препарата в комплекс терапии при системных проявлениях

атеросклероза позволяет улучшить результаты лечения у пациентов старших возрастных групп.

### Литература

1. Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Исследование эндотелиальной функции кавернозных артерий в диагностике артериогенной эректильной дисфункции // Андрология и генитальная хирургия. 2006. № 4. С. 25.
2. Кидирбаев Н.И. Изменение эректильной функции и ее влияние на качество жизни у пациентов, оперированных открытым и эндоваскулярным методом при синдроме Лериша: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011.
3. Китачёв К.В. Рационализаторское предложение ВМедА № 11757/7 от 06.11.2009.
4. Китачёв К.В., Сазонов А.Б., Козлов К.Л. Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 292–296.
5. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. М.: Мед. информ. агентство, 2008.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (1-е изд.). СПб.: Нева, 2002.
7. Покровский А.В., Акчурин Р.С., Белов Ю.В. Российский консенсус. Рекомендательные стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. М.–Казань, 2001.
8. Рыжак Г.А., Коновалов С. С. Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. СПб.: Прайм-Еврознак, 2004.
9. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 1. С. 4–10.
10. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. 2008. Vol. 54. № 1. P. 24–38.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 156–159

K. V. Kitachov<sup>1</sup>, A. B. Sazonov<sup>1</sup>, K. L. Kozlov<sup>2</sup>, K. Yu. Petrov<sup>1</sup>, A. S. Slyusarev<sup>1</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>2</sup>

#### THE EFFICACY OF PEPTIDE BIOREGULATORS OF VESSELS IN LOWER LIMBS CHRONIC ARTERIAL INSUFFICIENCY TREATMENT IN OLD AND ELDERLY PEOPLE

<sup>1</sup> 1<sup>st</sup> Clinic for surgery doctors improvement of S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Acad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: kitachov@mail.ru; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110

Atherosclerosis is a leading cause of obliterating diseases of the arteries in 80–90% of cases. The main pathogenetic mechanism is endothelial dysfunction, leading to hypertension, diabetes, congestive heart failure. The desire of modern society to improve the quality of life increases interest of human health in general and sexual health in particular, because the erectile function is an important factor in the quality of life, which makes us look for more effective methods of diagnosis, treatment and rehabilitation. The objective of the study was to assess the effectiveness of vasoactive tripeptide Vezugen in patients with vasculogenic erectile dysfunction as manifestation of atherosclerosis. Treatment results of erectile dysfunction in 41 patients were studied. A comparative analysis of clinical and instrumental parameters of blood flow in the main penile arteries before and after monotherapy was undertaken. The results show that the blood flow through the main artery of the penis after Vezugen treatment significantly improved both clinical and by objective indicators.

**Key words:** elderly age, erectile dysfunction, vasoactive peptid, Vezugen

*И. К. Намазова*

## К ВОПРОСУ ЧАСТОТЫ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан AZ 1114 Баку, ул. Джавадхана, 32/15;  
e-mail: namazovahicran@mail.ru

Изучена травма органа зрения за 10-летний период (2000–2009 гг.) у 601 госпитализированного пациента 50 (min)–92 (max) лет. Исследования показали, что ежегодно с 2000 г. имеет место стабильное повышение количества пациентов старшего возраста при частоте 26–47% от числа пациентов с травмой органа зрения. Травма чаще всего имела место в пожилом возрасте (50,9%). Мужчин было 438 (72,9%), женщин — 163 (27,1%), средний возраст мужчин — 63,4±0,4 года, женщин — 67,1±0,8. Достоверно чаще травма имела место у мужчин ( $p<0,001$ ), однако, как показал анализ, с возрастом пациентов имела место тенденция увеличения показателя травм органа зрения у женщин. Анализ многообразия причин травм показал, что заслуживают внимания травмы, полученные при падении, — 14,5±1,4%. Фактор соматической отягощенности пациента влиял на своевременность оказания специализированной помощи, что подтвердили сроки госпитализации пациентов. В первый день обратились 15,3±1,5% пациентов, в сроки 1–3 дня — 34,9±1,9%, 3–7 дней — 10,5±1,2%, 8–14 дней — 7,5±1,1%. Проблема травмы органа зрения у пациентов старшего возраста остается актуальной, заслуживает должного внимания с позиций повышенного риска получения травмы. В их числе возрастные изменения зрения, его качества. Фактор соматической отягощенности, нарушений опорно-двигательного аппарата обуславливают, в том числе, отсроченную госпитализацию.

**Ключевые слова:** травма органа зрения, старшая возрастная группа (старше 50 лет), причины травм, факторы риска

По данным ВОЗ, в мире сохраняется старение глобального населения. Постарение населения — это факт, с которым нельзя не считаться. По прогнозам ВОЗ, в результате демографических изменений в 2025 г. показатель населения — лиц старше 60 лет составит 1,2 млрд. «Старость — это процесс оптимизации возможностей в плане здоровья, повышения качества жизни по мере старения» — такова характеристика ВОЗ. При этом лица старшего возраста — это группа населения, которая ведет активный образ жизни, в том числе подвержена негативному влиянию окружающей среды, у них повышена вероятность получения травм. По результатам исследований программы

по инициативе ВОЗ «Vision 2020 — The right to sight», в течение года в мире регистрируют около 55 млн травм глаза, когда у 1,6 млн пациентов отмечается слепота, а у 19 млн пациентов имеет место снижение зрения [12, 17]. Потенциальными факторами риска травмы в том числе могут служить ухудшение с возрастом качества зрения, изменение контрастной чувствительности, стереозрения, зрения вблизи, снижение аккомодации, визоконтрастности, устойчивости к ослеплению, поля зрения, фузионных резервов, детекции движения и другие дефекты зрительного восприятия [7, 10, 13, 15].

Так, исследования Ptomac Institute for Policy Studies (2003) подтверждают, что оптические аберрации могут способствовать появлению у пожилых людей сложностей с вождением в ночное время, что, в свою очередь, влияет на увеличение числа дорожно-транспортных происшествий [15]. Показатели распространенности травм органа зрения в разных регионах мира различны [1, 2, 3, 11, 14, 18]. В основе различий лежат такие факторы, как эпидемиологическая обстановка, определяющая качество жизни и деятельность населения региона, соблюдение местных традиций, состояние мер профилактики травм, состояние общественно-политической ситуации в стране, службы здравоохранения, организация учета и отчетности [1, 3, 4, 6]. Исследования по изучению причин инвалидности вследствие патологии органа зрения подтверждают, что ведущее место в нозологической структуре инвалидности принадлежит травмам органа зрения [6, 8, 9].

Анализ литературы выявляет значительные вариации показателей частоты травмы, ее особенностей, исходов, где на вариабельность данных могут оказывать влияние особенности избранных критериев исследования. В их числе возрастно-половые характеристики изучаемых групп пациентов, критерии установления диагноза, такие факторы, как средовые, территориальные, специфические

природно-климатические особенности, то есть те условия, которые и формируют «пестроту» картины [1, 3, 9, 16, 18].

С позиций вышеизложенного, причины механической травмы, потенциальные факторы риска травмы, ее особенности у пациентов старшей возрастной группы заслуживают должного внимания.

Цель исследования — изучение характерных особенностей госпитальной травмы органа зрения у пациентов старшего возраста (частота, возраст, сроки обращения, причины и потенциальные факторы риска получения травмы).

### Материалы и методы

Изучены результаты анализа госпитальной травмы органа зрения по базе данных Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой. Для накопления и статистической обработки материала рассмотрены истории болезни пациентов 50 лет и старше (текущий клинический материал), госпитализированных с травмой органа зрения за период 2000–2009 гг. Были выделены наиболее значимые для исследования показатели, создана база данных. Общее число находившихся на стационарном лечении пациентов 50 (min)–92 (max) лет с травмой органа зрения за 10-летний период составило 601. Проведен анализ по основным, наиболее значимым для результатов исследования критериям. Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычисления проводили на компьютере с помощью электронной таблицы Excel.

### Результаты и обсуждение

За 10-летний период были изучены частота, возрастно-половые особенности 601 пациента старшего возраста, госпитализированного с травмой органа зрения. В 2000 г. были госпитализированы 33 пациента (5,5 %) старшего возраста; в 2001 г. — 35 (5,8 %); в 2002 г. — 46 (7,7 %); в 2003 г. — 49 (8,2 %); в 2004 г. — 50 (8,3 %); в 2005 г. — 73 (12,1 %); в 2006 г. — 70 (11,6 %); в 2007 г. — 69 (11,5 %); в 2008 г. — 69 (11,5 %); в 2009 г. — 107 (17,8 %), *рис. 1*.

Возрастные особенности пациентов с травмой органа зрения для достоверности суждений были изучены с двух позиций: первая — согласно классификации Европейского регионального бюро ВОЗ; вторая — по десятилетиям возраста пациентов.



*Рис. 1. Распределение госпитализированных пациентов старшего возраста с травмой органа зрения по годам (2000–2009)*

Согласно классификации Европейского регионального бюро ВОЗ, в среднем возрасте 49–59 лет были госпитализированы 210 (34,9 %) пациентов, в пожилом — 60–74 года — 306 (50,9 %), старше 75 лет (старческий возраст) — 85 (14,1 %), то есть чаще всего травма имела место у пациентов пожилого возраста (*рис. 2*).

Изучение возраста пациентов с травмой органа зрения по десятилетиям жизни показало, что в 50–60 лет были госпитализированы 225 (37,4 %) человек, в 61–70 — 214 (35,6 %), в 71–80 лет — 138 (23 %), в возрасте старше 80 лет — 22 (3,7 %), в возрасте 90 лет и старше — 2 (0,3 %), то есть наиболее высокий показатель травмы органа зрения имел место в 50–60 и 61–70 лет. Превышение показателя в возрасте 50–60 лет по сравнению с возрастом 61–70 лет составило 1,8 %.

Количество пациентов с учетом возраста в разные годы варьировало: в 2000 г. из 33 пациентов старше 50 лет старческого возраста (старше 75 лет) было 2 (6,1 %); в 2001 г. из 35 — 4 (11,4 %); в 2002 г. из 46 — 8 (17,4 %); в 2003 г. из 49 — 7 (14,3 %); в 2004 г. из 50 — 7 (14 %); в 2005 г. из 73 — 13 (17,8 %); в 2006 г. из 70 — 7 (10,0 %); в 2007 г. из 69 — 5 (7,2 %); в 2008 г. из 69 — 10 (14,5 %); в 2009 г. из 107 — 22 (20,6 %). Обращает внимание, что ежегодно с 2000 г. имело место стабильное повышение числа подлежащих госпитализации пациентов старшего возраста.

Показатель частоты травмы органа зрения был изучен по гендерному признаку: мужчин было 438 (72,9 %), женщин — 163 (27,1 %); средний возраст мужчин —  $63,4 \pm 0,4$  года, женщин —  $67,1 \pm 0,8$  лет. Достоверно чаще травма органа зрения имела место у мужчин ( $p < 0,001$ ). Однако, как показал анализ, с возрастом пациентов имела ме-

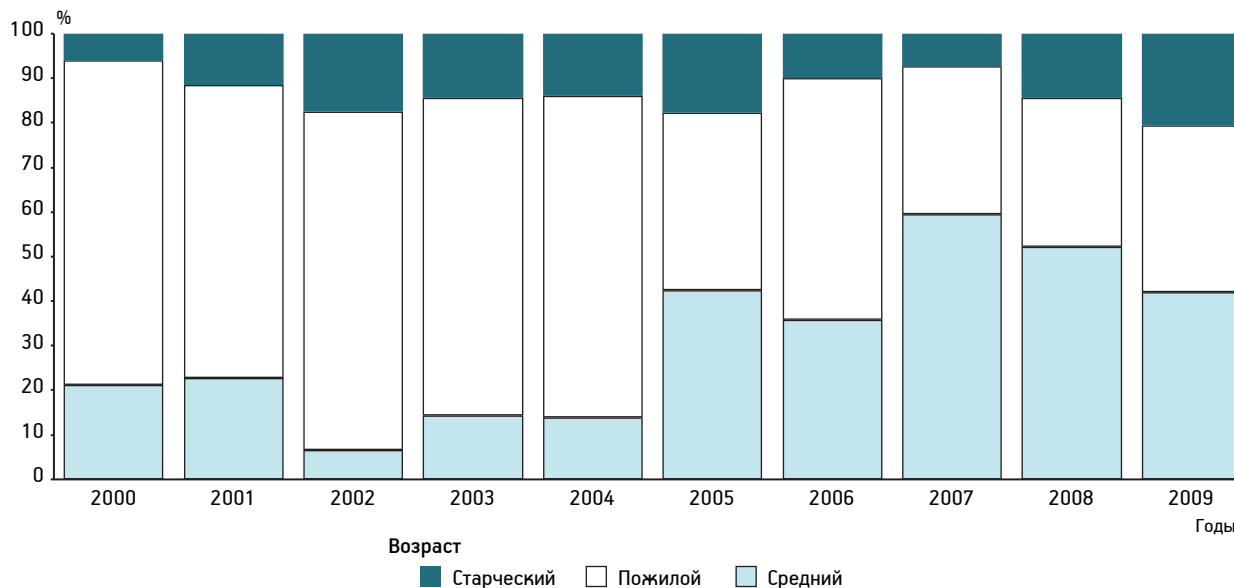


Рис. 2. Распределение госпитализированных пациентов старшего возраста с травмой органа зрения по возрастным группам

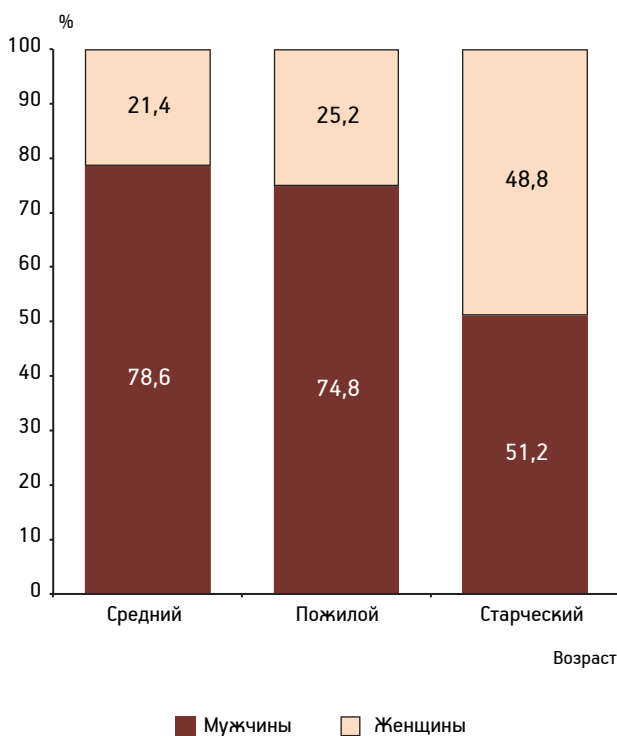


Рис. 3. Распределение госпитализированных пациентов старшего возраста с травмой органа зрения по гендерному признаку

сто тенденция увеличения показателя травм органа зрения у женщин (рис. 3).

В качестве необходимого критерия были проанализированы причины, обусловившие травму органа зрения, которые были многообразны. В 167 (27,8±1,8%) наблюдениях в анамнезе преобладали случаи тупой травмы, полученные вследствие

удара(ов) о разные предметы, такие как косяк двери, край стола, рукоятка топора, лопатки, рога животного и т. д. У 87 (14,5±1,4%) пациентов травма была получена при падении. Заслуживает внимания, что в анамнезе указания на плохое самочувствие, в том числе на фоне головокружения, перепадов АД, нарушений опорно-двигательного аппарата и так далее, весьма часто предшествовали фактору получения травмы. Травма острыми предметами, такими как осколки разбившегося стекла, гвоздь, проволока и так далее, была получена на 116 (19,3±1,68%) глазах. У 89 (14,8±1,4%) пациентов травма была получена при сельскохозяйственных работах (колосьями злаковых, веткой дерева, брусом полена при рубке дров и т. д.). Случаи с указанием в анамнезе фактора травмы, кажущегося весьма незначительным, имели место у 41 (6,8±1,0%) пациента (попала соринка, потер глаз и др.) и были объединены в отдельную группу микротравм роговицы. Вместе с тем, фактор микротравмы у пациентов старшего возраста был в числе обусловивших весьма тяжелые осложнения. Ожоговая травма глаз, полученная, в том числе, при взрыве бытовых приборов (к примеру, газовая колонка), имела место у 13 (2,2±0,6%) пациентов. Последствия перенесенного хирургического лечения, расцененные, в том числе, как результат хирургической травмы, имели место у 76 пациентов (12,6±1,4%).

Своевременность оказания специализированной помощи, в качестве наглядного критерия, отразил временной фактор обращения пациентов. Был исследован такой значимый для результатов

исследования фактор, как давность полученной травмы. В первые сутки, спустя 1 ч после получения травмы (min) до 24 ч (max) обратились за помощью и были госпитализированы 93 пациента ( $15,5 \pm 1,5\%$ ); в интервале 1–3 дня — 210 пациентов ( $34,9 \pm 1,9\%$ ); в сроки 4–7 дней после травмы — 63 пациента ( $10,5 \pm 1,2\%$ ); 15–30 дней — 26 ( $4,3 \pm 0,8\%$ ); 4–6 мес после травмы — 26 ( $4,3 \pm 0,8\%$ ); в более отдаленные после травмы сроки (7–12 мес) — 2 пациента ( $0,3 \pm 0,2\%$ ), рис. 4.

В итоге, первичная срочная помощь была оказана обратившимся в течение первых суток 93 пациентам ( $15,3 \pm 1,5\%$ ), которая, как известно, считается наиболее оптимальной. В рамках первичной отсроченной помощи (1–3 дня) были госпитализированы 210 пациентов ( $34,9 \pm 1,9\%$ ), в сроки 4–7 дней — 63 ( $10,5 \pm 1,2\%$ ), в сроки 8–14 дней — 45 ( $7,5 \pm 1,1\%$ ). Спустя 2 нед и до 1 мес после травмы помощь была оказана 190 пациентам ( $31,6 \pm 1,9\%$ ). Необходимость повторной госпитализации, в том числе после перенесенного хирургического вмешательства (хирургическая травма), имела место в 76 наблюдениях (76 глаз —  $12,6 \pm 1,4\%$ ).

С позиций критерия «давность перенесенной травмы» заслуживают внимания обращения пациентов и необходимость в их госпитализации. В их числе разные осложнения, развивающиеся в отдаленные после травмы сроки, которые чрезвычайно важны в плане потенциальной опасности для парного глаза, сохранения травмированного глаза. При этом заслуживали внимания последствия перенесенной травмы органа зрения. В отдаленные после травмы сроки госпитализированы пациенты с разными осложнениями органа зрения: 1–5 лет — 40 пациентов ( $6,7 \pm 1,0\%$ ), 6–10 лет — 12 пациентов ( $2,0 \pm 0,6\%$ ). В сроки 11–20 лет после травмы обратились 8 пациентов ( $1,3 \pm 0,5\%$ ), 21–50 лет включительно — 19 ( $3,2 \pm 0,7\%$ ), спустя 50 лет — 7 ( $1,2 \pm 0,4\%$ ), 60–62 года — 2 ( $0,3 \pm 0,2\%$ ).

Показатели распространенности травм органа зрения в разных регионах мира различны. В основе различий лежат такие факторы, как эпидемиологическая обстановка, качество жизни и деятельность населения региона, соблюдение местных традиций, состояние мер профилактики травм. Исследования по изучению причин инвалидности вследствие патологии органа зрения подтверждают, что ведущее место в нозологической структуре инвалидности принадлежит травмам органа зрения [1, 3, 4, 6, 8, 9, 14, 18].

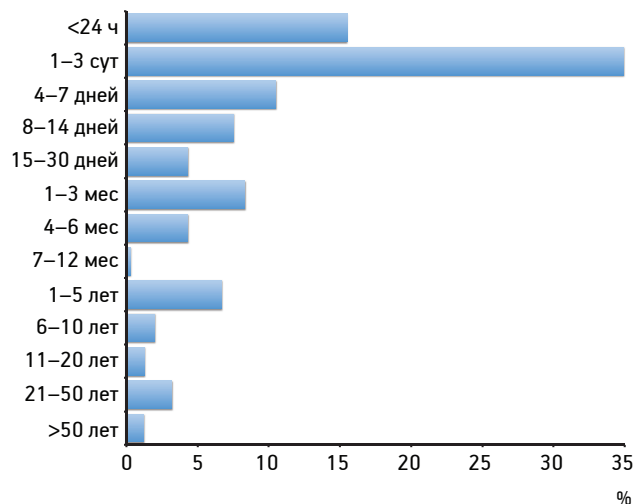


Рис. 4. Распределение госпитализированных пациентов старшего возраста с травмой органа зрения по срокам госпитализации

Настоящие результаты исследования показали, ежегодно с 2000 г. имеет место стабильное повышение числа подлежащих госпитализации пациентов старшего возраста с травмой органа зрения. По критерию возраста, количество пациентов в разные годы несколько различно, но чаще всего травма глаза имела место в пожилом возрасте ( $50,9\%$ ). При этом доля пациентов старческого возраста с течением времени уменьшается за счет увеличения доли пациентов среднего возраста. Анализ частоты травм по десятилетиям возраста пациентов установил незначительное превышение показателя в возрасте 50–60 лет по сравнению с возрастом 61–70 лет.

В качестве потенциальных факторов риска травмы нельзя исключать возрастные изменения, в том числе и качество зрения. Известно, с возрастом ухудшаются некоторые зрительные восприятия, теряется связь, единство между роговицей и хрусталиком, происходит дальнейшее увеличение аберраций в целом, эффект «разъединения» роговицы с хрусталиком стойко увеличивает суммарные аберрации высокого порядка, что не может не сказываться на качестве зрения. Эта проблема, как правило, усугубляется с развитием возрастной катаракты, частота которой варьирует в интервале 65–90% [7, 10, 15].

Анализ причин, реально обусловивших травму органа зрения, подтвердил их многообразие. В анамнезе преобладали случаи тупой травмы, которые были получены в том числе при падении 87 ( $14,5 \pm 1,4\%$ ) пациентами. Заслуживает внимания, что в анамнезе указания на плохое самочувствие, в том числе на фоне головокружения, перепадов АД, нарушений опорно-двигательного

аппарата и так далее, весьма часто предшествовали фактору получения травмы.

В немалой степени запоздалое обращение было обусловлено фактором соматической отягощенности пациента, попыткой самолечения. Так, первичная срочная помощь была оказана обратившимся в течение первых суток только 93 пациентам ( $15,3 \pm 1,5\%$ ). Результаты исследования показывают несвоевременность обращения пациентов за помощью.

### Заключение

Таким образом, травмы органа зрения у пациентов старшего возраста остаются актуальной проблемой офтальмологии, учитывая их частоту, варьирующую в интервале 26–47% от общего числа пациентов с проблемами органа зрения, высокую вероятность предшествующих травме глаза изменений геронтологического и гериатрического характера как факторов повышенного риска травмы и тяжести возникающих осложнений.

### Литература

1. Волков В.В., Бойко Э.В., Шишкин М.М. и др. Закрытая травма глаза (понятие, распространенность, эпидемиология, этиопатогенез, госпитализация, диагностика, классификация) // Офтальмохирургия. 2005. № 1. С. 13–17.
2. Волков В.В., Трояновский Р.Л., Шишкин М.М. и др. Сообщение 1. О классификациях. Открытая травма глаза // Офтальмохирургия. 2003. № 1 (Приложение). С. 3–9; 9–15.
3. Гундорова Р.А., Вериге Е.Н., Романова И.Ю. Экология, медицина, офтальмология. Связь и взаимосвязь // Офтальмология. 2012. Т. 9. № 1. С. 23–26.
4. Кочергин С.А., Сергеева Н.Д. Качество жизни пациентов после механической травмы глаза: современный взгляд на проблему // В кн.: Сб. трудов IV Рос. общенац. офтальмол. форума. М., 2011. С. 97–105.
5. Кутуков А.Ю. Некоторые медико-социальные и клинические особенности контузий глазного яблока у пожилых жителей Санкт-Петербурга // В сб.: Современные проблемы офтальмологии. СПб., 2007. С. 112–116.
6. Либман Е.С., Калева Э.В. Состояние и динамика инвалидности вследствие нарушения зрения в России // В сб.: Тезисы докладов IX Съезда офтальмологов России. М., 2010. С. 73.
7. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Рефракционная замена хрусталика // Федоровские чтения. М., 2007. С. 217–218.
8. Разумовская А.М. Медико-социальный прогноз больных и инвалидов пожилого и старческого возраста с последствиями повреждения органа зрения: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.
9. Разумовский М.И., Коровянский Ю.А., Якунин М.С., Шевага А.Г. Динамика первичной инвалидности вследствие офтальмопатологии в С.-Петербурге, Ленинградской области и некоторых регионах России за период 2002–2008 гг. // Офтальмол. ведомости. 2010. Т. 3. № 4. С. 4–15.
10. Розанова О.И. Возрастные изменения функционального состояния зрительной системы с позиций доказательной медицины // В сб.: Актуальные проблемы офтальмологии. М., 2007. С. 218–219.
11. Fea A., Bosone A., Rolle T., Grignolo F.M. Eye injuries in an Italian urban population // Graefes' archive clin. exp. ophthalmol. 2008. Vol. 246. № 2. P. 175–179.
12. Foster A. Vision 2020-Right to Sight // IAPB News. 2000. № 25. P. 3–4.
13. Ger van Rens. Take care of our patients. Not just their eyes // Eurotimes. 2007. Vol. 12. Iss. 12. P. 1.
14. Loon S.C., Tay W.T., Saw S.M. et al. Prevalence and risk factors of ocular trauma in an urban South-East Asian population: the Singapore Malay Eye Study // Clin. exp. ophthalmol. 2009. Vol. 37. № 4. P. 362–367.
15. Nabh R., Ram J., Pandav S.S., Gupta A. Visual performance and contrast sensitivity after phacoemulsification with implantation of aspheric foldable intraocular lenses // J. Cataract Refract. Surg. 2009. Vol. 35. P. 347–353.
16. Onakpoya O.H., Adeoye A., Adeoti C.O., Ajite K. Epidemiology of ocular trauma among the elderly in a developing country // Ophthal. Epidem. 2010. Vol. 17. № 5. P. 315–320.
17. Thylefors B., Négrel A.D., Pararajasegaram R., Dadzie K.Y. Global data on blindness // Bull. Hlth Org. 1995. Vol. 73. № 1. P. 115–121.
18. Vats S., Murthy G.V., Chandra M. et al. Epidemiological study of ocular trauma in an urban slum population in Delhi, India // Indian J. Ophthalmol. 2008. Vol. 56. № 4. P. 313–316.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 160–164

*H. K. Namazova*

#### TO THE QUESTION OF FREQUENCY OF MECHANICAL EYE TRAUMA IN SENILE PATIENTS IN AZERBAIJAN

Zarifa Aliyeva National Center of Ophthalmology, 32/15 ul. Dzhavadkhana, Baku AZ 1114, Azerbaijan;  
e-mail: namazovahicran@mail.ru

The article presents the results of the trauma of the eyes for a period of 10 years (2000–2009) in 601 hospitalized patients of 50 (min)-92 years (max) years old. By the age criteria, the eye injury most often occurred in senile patients (50,9%), the proportion of senile patients over time decreases due to the increase of middle-aged patients. By decades of age groups, there is a slight excess of the frequency injury index at the age of 51 to 60 compared with age from 61 to 70. As potential risk factors for injury the age-related changes in quality of vision cannot be excluded. Men were 438 (72,9%), women 163 (27,1%) with an average age of males  $63,4 \pm 0,4$  years, females —  $67,1 \pm 0,8$ . Timely provision of expert care, as a visual criterion, reflected the time factor of patients' addressing to the hospital. The analysis of the causes of eye injuries confirmed their diversity. The traumas received by the patients while falling ( $14,5 \pm 1,4$ ) including — frequent due to the aggravation factor of the patient that determines both the injury and delayed treatment are noteworthy. According to addressing to the hospital, primary emergency aid was rendered on the first day only to  $15,3 \pm 1,5\%$  patients, within 1 to 3 days  $34,9 \pm 1,9\%$  were hospitalized, 4–7 days —  $10,5 \pm 1,2\%$ , 8–14 days —  $7,5 \pm 1,1\%$ . The problem of eye injury in senile patients remains topical, given the frequency of eye injuries in senile patients, given the high probability of somatic aggravation of the patients as a potential risk factor for injury, delayed treatment, which makes the problem of eye trauma in senile patients the one that demands increased and due attention.

**Key words:** eye trauma, over 50 years old, age groups, injury causes, risk factors

*А. Г. Соловьёв, Э. А. Мордовский, А. М. Вязьмин*

## СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, УМЕРШИХ ОТ АЛКОГОЛЬ-АТРИБУТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ В АРХАНГЕЛЬСКЕ

Северный государственный медицинский университет Минздрава России, 163000 Архангельск, Троицкий пр. 51;  
e-mail: ASoloviev1@yandex.ru

Для определения особенностей социально-демографического статуса лиц пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске, выполнен анализ данных из медицинских свидетельств о смерти. Были выкопированы данные о смерти лиц, умерших в Архангельске в период с 1 июля 2011 г. по 30 июня 2012 г. (1 год). Подавляющее большинство случаев смерти от алкогольных состояний среди мужчин происходит в зрелом (трудоспособном) возрасте; среди женщин  $\frac{1}{3}$  случаев — в возрасте старше 60 лет. Выявлена трансформация структуры алкоголь-атрибутивной смертности среди женщин старше 60 лет в сравнении со зрелым возрастом. Пол и возраст статистически значимо влияют на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний только после 60 лет. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о разном по характеру влиянии отдельных социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в пожилом и старческом возрасте.

**Ключевые слова:** лица пожилого и старческого возраста, алкоголь-атрибутивная смертность, социально-демографический статус

Злоупотребление алкоголем входит в перечень ведущих факторов риска популяционного здоровья человечества. По принципу причинно-следственной связи этот фактор риска обуславливает не менее двухсот состояний, имеющих коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), из которых около двадцати в своем определении содержат «алкогольный» термин [1, 11]. Это масштабное медико-социальное явление в зарубежной научной литературе носит название «алкоголь-атрибутивной смертности» (ААС) [4]. Результаты ряда эпидемиологических исследований в нашей стране и за рубежом позволили дать общую характеристику популяционной группы риска избыточной ААС. Это мужчины

трудоспособного возраста с низким уровнем образования, холостые или разведенные [6, 8, 12, 13].

Основной вектор эпидемиологических исследований в области ААС в настоящее время направлен на оценку ее масштаба и влияния на него паттерна потребления алкоголя в популяции [9, 10]. Социально-демографический статус группы риска, неоднократно оцененный, практически не пересматривается. Стоит отметить, что наибольшее внимание исследователи уделяют обозначенной выше группе максимального риска — лицам трудоспособного возраста. ААС в пожилом (60–74 года) и старческом (75–90 лет) возрасте часто игнорируется. Все еще недостаточно фактических данных, необходимых, в том числе, для планирования профилактических программ, по оценке социально-демографического статуса лиц пожилого и старческого возраста, умирающих от алкоголь-атрибутивных состояний [2, 3].

Цель настоящего исследования — определение особенностей социально-демографического статуса лиц пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске.

### Материалы и методы

В ГБУЗ Архангельской области «Медицинский информационно-аналитический центр» (МИАЦ) были выкопированы данные из медицинских свидетельств о смерти (ф.106/у-08) («окончательных», «окончательных взамен предварительных» или «окончательных взамен окончательных») всех умерших в Архангельске с 1 июля 2011 г. по 30 июня 2012 г. (1 год). Общая численность умерших за указанный период составила 4 137 человек [7]. В ф.106/у-08 учтены даты рождения и смерти (был оценен возраст человека в момент смерти), пол, семейное положение и уровень

образования. Предоставление данных МИАЦ осуществлено в соответствии с Соглашением о конфиденциальности № 1-КФЛ от 25.02.2013.

В Территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области (Архстат) была осуществлена выкопировка данных из статистической формы № 5 (таблицы С51) «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за указанный выше период (помесячной). Использованы данные статистического сборника «Распределение населения Архангельской области по полу и возрасту на 01.01.2012» (численность мужского и женского населения Архангельска в возрастных группах на 01.01.2012). В определении временных границ пожилого (elderly) и старческого (senile) возраста использованы рекомендации Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН [5, 14], согласно которым лиц указанных возрастных групп рассматривали как одну возрастную группу, соответствующую термину «лица пожилого возраста»/«лица 60 лет и старше» («older persons»/«persons aged 60 years and over») [14].

При статистическом анализе использовали количественные и качественные переменные. Образовательный статус умершего в расчетах представлял собой категориальную переменную («высшее» и «неполное высшее» образование, представленные в ф.106/у-08, были объединены в группу «высшее образование»; «среднее профес-

сиональное» и «начальное профессиональное» образование — в группу «среднее профессиональное образование»; «среднее (полное)», «основное» и «начальное» образование — в группу «среднее образование»).

Для определения взаимосвязи качественных переменных использовали точный тест Фишера и тест  $\chi^2$  Пирсона. Силу обнаруженной статистической связи в последнем случае оценивали расчетом коэффициента  $V$  (Cramer's). Для оценки взаимного влияния рассмотренных социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в зависимости от возрастной группы респондента была выполнена серия процедур логистического регрессионного анализа. Переменные включены в модель методом backward elimination. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Обработка статистических данных произведена с помощью пакета прикладных программ SPSS ver. 21 и WinPEPI (расчет 95 % доверительных интервалов (ДИ) методом Фишера).

## Результаты и обсуждение

### Общая характеристика ААС в пожилом и старческом возрасте

В Архангельске основное бремя ААС несут мужчины зрелого (трудоспособного) возраста (табл. 1). В пожилом и старческом возрасте по-

Таблица 1

Алкоголь-атрибутивная смертность (ААС) в возрастных группах среди мужчин и женщин, на 100 тыс. населения соответствующего пола соответствующей возрастной группы

Возрастная группа, лет	ААС, мужчины, на 100 тыс. населения (95 % ДИ)	ААС, женщины, на 100 тыс. населения (95 % ДИ)	ААС, оба пола, на 100 тыс. населения (95 % ДИ)
До 20	–	–	–
20–29	12,9 (3,5–33,0)	5,9 (0,7–21,3)	9,2 (3,4–20,1)
30–39	77,9 (50,1–116,0)	43,5 (24,2–72,5)	60,2 (41,9–83,7)
40–49	154,5 (107,0–215,9)	54,3 (28,9–92,9)	102,3 (75,2–136,0)
50–59	179,8 (127,2–246,6)	78,2 (49,6–117,3)	120,7 (92,3–155,0)
60–69	124,8 (69,9–205,7)	75,0 (42,0–123,7)	93,7 (63,2–133,7)
70–79	100,6 (40,5–207,2)	24,7 (6,7–63,2)	47,5 (23,7–85,0)
80 и более	102,1 (12,4–368,3)	27,2 (3,3–98,1)	41,5 (2,6–77,5)
Все умершие	74,4 (61,7–89,0)	38,2 (30,0–47,8)	54,4 (47,0–62,6)

Алкоголь-атрибутивная смертность (ААС) среди лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с населением зрелого возраста в Архангельске, на 100 тыс. населения соответствующего возраста и пола

Пол	Возраст, лет	Доля случаев смерти от алкогольных состояний от всей ААС в данный возрастной период, % (95 % ДИ)		Доля ААС в структуре общей смертности в данной возрастной группе, % (95 % ДИ)	
Мужчины	До 60	82,4	74,3–88,7 <sup>1)*</sup>	13,4	10,1–17,2 <sup>3)*</sup>
	60–90	17,6	11,3–25,7 <sup>1)*</sup>	1,5	0,9–2,2 <sup>3)*</sup>
Женщины	До 60	68,0	56,2–78,3 <sup>2)*</sup>	11,5	9,4–13,8 <sup>4)*</sup>
	60–90	32,0	21,7–43,8 <sup>2)*</sup>	1,8	1,1–2,7 <sup>4)*</sup>

Примечание. Тест  $\chi^2$  Пирсона: <sup>1)\*</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>2)\*</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>3)\*</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>4)\*</sup>  $p < 0,001$

казатель смертности от алкоголь-атрибутивных состояний среди мужчин и женщин практически не меняется.

В женской субпопуляции показатель ААС ниже в сравнении с мужской во всех возрастных группах в среднем в 2 раза.

Масштаб ААС и его значимость как медико-социального явления были оценены для мужчин и женщин пожилого и старческого возраста (60–90 лет) в сравнении с мужчинами и женщинами зрелого возраста (табл. 2).

Обращают на себя внимание различия в распределении случаев смерти от алкоголь-атрибутивных состояний среди мужчин и женщин двух возрастных групп. Подавляющее большинство случаев смерти от обозначенных состояний среди мужчин происходит в зрелом (трудоспособном) возрасте.

Среди женщин, напротив,  $1/3$  случаев смерти от алкоголь-атрибутивных состояний происходит в возрасте старше 60 лет.

Структура ААС среди мужчин и женщин пожилого и старческого возраста достаточно однородная, представлена всего шестью разными состояниями (рисунк).

Стоит отметить статистически значимую трансформацию структуры ААС среди женщин старше 60 лет в сравнении со зрелым возрастом. После 60 лет значительно увеличивается (с 19,6 до 58,3%) доля случаев смерти от острых состояний — отравлений этанолом и суррогатами алкоголя.

Среди мужчин пожилого и старческого возраста, напротив, изменения структуры ААС не происходит (тест  $\chi^2$  —  $p > 0,05$ ).



Структура алкоголь-атрибутивной смертности среди мужчин и женщин пожилого и старческого возраста в сравнении со зрелым возрастом (тест  $\chi^2$  Пирсона: мужчины —  $p > 0,05$ ; женщины —  $p = 0,001$ , Cramer's  $V = 0,508$ )

Результаты сравнительного анализа образовательного статуса мужчин и женщин в возрастной группе старше 60 лет, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, в сравнении с мужчинами и женщинами зрелого возраста представлены в табл. 3. В анализ включены только те случаи, когда образовательный статус умершего был обозначен в ф.106/у-08 (93,2% от общего числа умерших).

Основное бремя ААС среди мужчин и женщин любого возраста несут лица со средним специальным и средним образованием.

Медицинское свидетельство о смерти позволяет учитывать также семейный (брачный) статус умерших лиц. Результаты его сравнительного анализа в группах мужчин и женщин пожилого, старческого возраста в сравнении с мужчинами и женщинами зрелого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, представлены в табл. 4. В анализ были включены только те случаи, когда семейный статус умершего был обозначен в ф. 106/у-08 (91,7% от числа умерших лиц).

Бремя ААС среди мужчин и женщин зрелого возраста несут в равной степени лица, находя-

щиеся и не находящиеся в браке. Статистически значимые отличия в семейном статусе мужчин пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, в сравнении с мужчинами зрелого возраста не подтверждены. Среди женщин, напротив, доля умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в браке увеличивается в возрасте старше 60 лет.

**Взаимное влияние социально-демографических факторов вероятности смерти от алкоголь-атрибутивных состояний среди лиц пожилого и старческого возраста**

Для оценки взаимного влияния социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в зрелом возрасте, а также пожилым и старческом возрасте, была выполнена серия процедур логистического регрессионного анализа (табл. 5).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о разном влиянии рассмотренных социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в зрелом возрасте в сравнении с пожилым и

Таблица 3

**Образовательный статус мужчин и женщин пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, в сравнении с мужчинами и женщинами зрелого возраста, %**

Пол	Возрастная группа, лет	Высшее образование, % (95% ДИ)	Среднее профессиональное образование, % (95% ДИ)	Среднее образование, % (95% ДИ)
Мужчины	До 60	8,6 (3,5–17,0)	60,5 (49,0–71,2)	30,9 (21,1–42,1)
	60–90	15,8 (3,4–39,6)	42,1 (20,3–66,5)	42,1 (20,3–66,5)
Женщины	До 60	20,0 (10,0–33,7)	38,0 (24,7–52,8)	42,0 (28,2–56,8)
	60–90	8,3 (1,0–27,0)	54,2 (32,8–74,4)	37,5 (18,8–59,4)

Примечание. Тест  $\chi^2$  Пирсона: мужчины —  $p > 0,05$ ; женщины —  $p > 0,05$

Таблица 4

**Семейный статус мужчин и женщин пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, в сравнении с мужчинами и женщинами зрелого возраста, %**

Пол	Возрастная группа, лет	В браке, % (95% ДИ)	Не в браке, % (95% ДИ)
Мужчины	До 60	55,3 (44,1–66,1)	44,7 (33,9–55,9)
	60–90	66,7 (41,0–86,7)	33,3 (13,3–59,0)
Женщины	До 60	48,0 (33,7–62,6)	52,0 (37,4–66,3)
	60–90	80,0 (59,3–93,2)	20,0 (6,8–40,7)

Примечание. Точный тест Фишера: мужчины —  $p > 0,05$ ; женщины —  $p < 0,01$

**Результаты серий логистического регрессионного анализа, зависимая переменная — смерть от алкоголь-атрибутивных состояний (1) / смерть от прочих состояний (0)**

Группа респондентов зрелого возраста (до 60 лет)					Группа респондентов пожилого и старческого возраста (60–90 лет)				
–	B	Wald	p	OR (95% ДИ)	–	B	Wald	p	OR (95% ДИ)
<b>1-я серия</b>									
Предикторы:									
1) возраст (интервальная переменная); 2) пол (мужчины (1) / женщины (0))									
Модель: $p > 0,05$					Пол	–0,63	4,0	0,04	0,53 (0,29–0,98)
					Возраст	–0,17	47,0	0,001	0,85 (0,81–0,89)
					Модель: $\chi^2=65,6$ ( $p < 0,0001$ ); $R^2(NK)=0,15$				
<b>2-я серия</b>									
Предикторы:									
1) возраст (интервальная переменная); 2) пол (мужчины (1) / женщины (0));									
3) уровень образования (категориальная переменная)									
Возраст	–0,35	3,2	0,04	0,70 (0,42–0,99)	Пол	–0,66	4,1	0,04	0,52 (0,28–0,98)
					Возраст	–0,16	43,3	0,001	0,85 (0,81–0,89)
Модель: $X^2=25,6$ ( $p=0,039$ ); $R^2(NK)=0,08$					Модель: $\chi^2=59,9$ ( $p < 0,0001$ ); $R^2(NK)=0,15$				
<b>3-я серия</b>									
Предикторы:									
1) возраст (интервальная переменная); 2) пол (мужчины (1) / женщины (0)); 3) семейный статус (в браке (0) / вне брака (1))									
Модель: $p > 0,05$					Пол	–0,72	4,9	0,03	0,49 (0,26–0,92)
					Возраст	–0,16	44,5	0,001	0,85 (0,81–0,89)
					Модель: $\chi^2=60,9$ ( $p < 0,0001$ ); $R^2(NK)=0,15$				

старческим возрастом. В возрасте до 60 лет факторы практически не оказывают воздействия на исход, являясь, таким образом, конфаундерами (вмешивающимися факторами). Напротив, в возрасте старше 60 лет во всех трех сериях логистического регрессионного анализа пол и возраст статистически значимо влияли на вероятность умереть от алкоголь-атрибутивных состояний. Соответственно, брачный статус и уровень образования, исключенные из модели, являются конфаундерами. Наибольшее по силе влияние (согласно статистическому индикатору Wald'a) имеет возраст. Каждый дополнительный год жизни в возрастной группе старше 60 лет снижает вероятность (шанс) умереть от алкоголь-атрибутивных состояний в среднем на 15 %. Поскольку в пожилом и старческом возрасте основное бремя ААС несут женщины (см. табл. 2), для мужчин шансы умереть от алкоголь-атрибутивных состояний в сравнении с ними в 2 раза ниже.

Результаты исследования подтвердили исследовательскую гипотезу о существовании отличий

социально-демографического статуса лиц, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в пожилом и старческом возрасте, в сравнении с умершими в зрелом возрасте. Пик показателя ААС приходится для мужчин и женщин на возраст 50–59 лет, непосредственно предшествующий пожилому и связанный с выходом на пенсию (в Архангельске для женщин — 50 лет, мужчин — 55 лет). При сравнении масштаба ААС в пожилом и старческом возрасте (60–90 лет) и в зрелом возрасте обнаружены различия в распределении случаев смерти от алкоголь-атрибутивных состояний среди мужчин и женщин. В целом, большую часть бремени ААС как медико-социального явления несут мужчины зрелого возраста. Лишь незначительная часть случаев смерти от обозначенных состояний среди мужчин происходит в возрасте старше 60 лет. Для женщин характерна обратная ситуация:  $\frac{1}{3}$  случаев смерти от алкоголь-атрибутивных состояний происходит в пожилом и старческом возрасте.

Структура ААС также зависит от возраста умершего. В пожилом и старческом возрасте более

половины случаев смерти связано с острыми состояниями — отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя. Хронические алкоголь-атрибутивные состояния представлены, преимущественно, патологией сердца (алкогольной кардиомиопатией), печени (алкогольный цирроз печени) и нервной системы (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем). Подавляющее число случаев смерти от этих состояний происходит в зрелом возрасте, в то время как в пожилом и старческом их доля в структуре ААС снижается. Данная особенность может быть объяснена, в том числе, ошибками посмертной диагностики, на что указывают некоторые авторы [8]. Косвенно это подтверждает однородность самой структуры ААС, которая представлена всего шестью состояниями, хотя в МКБ-10 состояний этой группы более двадцати.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что основное бремя ААС несут лица со средним специальным и средним образованием. Доля умерших от указанных состояний с высшим образованием довольно низкая. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований [12, 13]. Статистически значимые отличия в образовательном статусе мужчин и женщин, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, в пожилом и старческом возрасте в сравнении со зрелым возрастом не выявлены.

Семейный статус лиц 60 лет и старше, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний, также имеет особенности. Если среди мужчин пожилого и старческого возраста бремя ААС несут в равной степени лица, находящиеся вне и в браке, то среди женщин той же возрастной группы, напротив, доля умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в браке заметно выше. Принимая во внимание преобладание в структуре ААС среди женщин пожилого и старческого возраста острых состояний, можно предположить, что причины наступления неблагоприятного исхода иной природы в сравнении с мужчинами той же возрастной группы.

Результаты проведенных серий логистического регрессионного анализа свидетельствуют о разном по характеру влиянии социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в разные возрастные периоды. До 60 лет такие факторы, как пол, возраст, уровень образования и брачный статус, практически не оказывают воздействия на исход (см. табл. 5), что в известной степени противоречит результатам предыдущих эпидемиологических исследований. Но стоит принять во внимание тот

факт, что указанная зависимость отмечалась прочими исследователями именно на всей популяции, не разделенной на возрастные группы. В возрасте старше 60 лет на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний пол и возраст уже оказывают влияние, причем влияние возраста респондента по силе (статистика Wald'a) практически в 10 раз превосходит силу влияния пола. В пожилом и старческом возрасте меняется вектор влияния фактора пола. Если, в целом, избыточная ААС — проблема мужского населения зрелого возраста, то в пожилом возрасте вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний при контроле возраста, уровня образования и брачного статуса выше среди женщин.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о разном по характеру влиянии отдельных социально-демографических факторов на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний в пожилом и старческом возрасте.

### Заключение

В абсолютных показателях алкоголь-атрибутивная смертность в возрасте старше 60 лет — преимущественно женская проблема, в относительных — мужская. Основное бремя алкоголь-атрибутивной смертности несут лица со средним специальным и средним образованием. Определено, что такие факторы, как пол и возраст, статистически значимо влияют на вероятность смерти от алкоголь-атрибутивных состояний только после 60 лет.

### Литература

1. Вязьмин А.М., Мордовский Э.А., Соловьёв А.Г. Смертность от состояний, связанных с употреблением алкоголя // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и соц. работы. 2013. № 2. С. 13–16.
2. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И. Характеристика темпов старения у лиц пожилого возраста на Европейском Севере России // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 45–48.
3. Кувшинова О.А. Проблемы социального конструкта пожилого возраста // Вестн. Томск. гос. ун-та. 2012. Т. 17. №1. С. 24–30.
4. Мордовский Э.А., Вязьмин А.М., Соловьёв А.Г. Алкоголь-атрибутивная смертность и организационные подходы к ее учету в России и за рубежом // Наркология. 2012. № 11. С. 60–69.
5. Принципы и рекомендации в отношении переписей населения и жилого фонда. Второе пересмотренное издание (Статистические документы / Серия М № 67/Rev.2.) Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН. Статистический отдел. ST/ESA/STAT/SER.M/67/Rev.2.
6. Разводовский Ю.Е., Прокопчик Н.И. Алкоголь как причина смертности населения // Наркология. 2010. № 1. С. 76–79.
7. Распределение населения Архангельской области по полу и возрасту на 01.01.2012 года. Стат. сб. Территориальный

орган Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области. Архангельск, 2012.

8. Соловьев А.Г., Вязьмин А.М., Мордовский Э.А. Методологические подходы к учету алкоголь-атрибутивной смертности в России и за рубежом // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.* 2012. № 4. С. 30–41.

9. Харченко В.И., Какорина Е.П., Мишнев О.Д. и др. Сравнительный анализ алкогольной смертности населения России (проблемы диагностики, трактовки, регистрации, количественной оценки) // В сб.: *Алкогольная болезнь. ВИНТИ. Новости науки и техники (Серия «Медицина»)*. 2004. № 2. С. 1–20.

10. Шельгин К.В., Заплаткин И.А., Рыжкова Н.В. Влияние прямой алкогольной смертности на сокращение средней продолжительности жизни населения Европейского Севера России // *Наркология*. 2010. № 1. С. 12–17.

11. *Alcohol-attributable fractions for England*. Alcohol-attributable mortality and hospital admissions. Centre for Public Health Faculty of Health and Applied Social Sciences. Castle House. Liverpool, 2008.

12. Balakrishnan R., Allender S., Scarborough P. et al. The burden of alcohol-related ill health in the United Kingdom // *J. Publ. Hlth.* Vol. 31. № 3. P. 366–373.

13. John U., Hanke M. Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country — Germany // *Alcohol & Alcoholism*. 2002. Vol. 37. № 6. P. 581–585.

14. *United Nations Demographic Yearbook review*. National reporting of age and sex-specific data Implications for international recommendations. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Statistics Division, Demographic and Social Statistics Branch. ESA/STAT/2004/1.

*Adv. geront.* 2014. Vol. 27. № 1. P. 165–171

*A. G. Soloviev, E. A. Mordovsky, A. M. Vyazmin*

**SOCIO-DEMOGRAPHIC STATUS OF ELDERLY AND SENILE AGE PEOPLE  
DIED FROM ALCOHOL-ATTRIBUTABLE STATES IN ARKHANGELSK**

Northern State Medical University, 51 Troitsky pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru

To determine the characteristics of the socio-demographic status of elderly and senile age people died of alcohol-attributable states in Arkhangelsk, data from the medical certificate of death was analyzed. Data of death for persons who died in the city of Arkhangelsk in the period from 1 July 2011 to 30 June 2012 (one year) were copied out. The vast majority of alcohol conditioned deaths among men occurs in middle (working) age,  $\frac{1}{3}$  of women — over the age of 60 years. The alcohol-attributable mortality revealed the transformation of the structure of women over the age of 60 years compared with the mature age. Gender and age significantly affect the probability of death from alcohol only attribute states after 60 years. The results of the study indicate a different impact on the character of the individual socio-demographic factors on the probability of death from alcohol-attributable states in elderly and senile age.

**Key words:** *elderly and senile people, alcohol-attributable mortality, socio-demographic status*

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

## СТРУКТУРА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АДДИКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ, И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Городская поликлиника № 91, 199178 Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; e-mail: my-internet@yandex.ru

В статье рассмотрена актуальная в современной медицине проблема психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией на фоне алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста. Показано, что психопатологическая симптоматика у лиц пожилого возраста с алкогольной зависимостью характеризуется наличием шести ведущих симптомокомплексов, отражающих процессы возбуждения, преодоления, компенсации, дефицитарной симптоматики, раздражения и стабилизации патологического состояния. Доказано, что Цитофлавин, поддерживая определенный уровень возбуждения в коре больших полушарий, обеспечивает оптимальное напряжение компенсаторных механизмов у лиц пожилого возраста при преодолении ими психопатологической симптоматики, сопряженной с аддиктивной патологией.

**Ключевые слова:** психопатология, невроз, возраст, антигипоксикант, антиоксидант, Цитофлавин, эффективность лечения

В пожилом и старческом возрасте из-за снижения резервных возможностей организма клиническое течение аддиктивной патологии приобретает специфические психопатологические особенности, влияющие на характер заболевания и содержание противорецидивной терапии. Отличительной чертой старшего возрастного периода является множество сопутствующих психогенных образований [1, 2, 4]. Кроме того, коморбидная психическая патология и ипохондрические тенденции, сниженная толерантность к алкоголю вследствие возрастного уменьшения белков плазмы крови и, как следствие, увеличения 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 из-за боязни за своё здоровье и жизнь. Эти факторы могут влиять на исход алкогольной аддикции, что необходимо

учитывать при психофармакотерапии данной патологии у такого контингента [3, 5, 6].

Это подчеркивает перманентную актуальность и потенциальную неисчерпаемость данной проблемы в гериатрической практике, связанной, в первую очередь, с трудностями в описании психопатологической картины, диагностике, дифференциации и коррекции расстройств этой группы у 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 психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией на фоне алкогольной зависимости, и возможности её нейрометаболической коррекции у лиц пожилого возраста.

### Материалы и методы

Проведено комплексное исследование, включавшее анализ 189 медицинских карт пациентов мужского пола пожилого возраста (средний возраст  $69,1 \pm 7,4$  года) в период с 2005 по 2012 г. по материалам отчетов Городской поликлиники № 91, а также отчетов Медицинского информационно-аналитического центра Санкт-Петербурга. На этой основе исследованы психофизиологические показатели психопатологического реагирования у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, по следующим направлениям:

- исследование психофизиологических показателей психопатологического 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 самоотношения В.В. Столина, С.Р. Панталева, методика изучения уровня самооценки Дембо—Рубинштейна, Т.А. Ратанова, Н.Ф. Шляхта, опросник формально-динамических свойств индивидуальности В.М. Русалова, 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 EPQ Г. Айзенка, хэнд-тест Э. Вагнера, тест М. I. N. I., тест SACS, методика определения ценностных ориентаций М. Рокича, тест структуры интеллекта Р. Амтхауэра (1983), тест Дж. Гилфорда, шкала PSP П. Морозини, тест Н. Холла).

Второй этап исследования был посвящен статистическому анализу результатов психофизиологического, клинко-психопатологического и психодиагностического обследования пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, путем применения к массиву данных факторного анализа для выделения ведущих симптомокомплексов и особенностей психопатологического статуса обследуемых лиц.

Основным при подборе клинического материала было требование его этиопатогенетической «чистоты», то есть отсутствие коморбидности [5], влияния органической «почвы» и преморбидной патофизиологии. Поэтому из обследования были исключены больные с явным наследственным отягощением, перенесшие экзогенно-органические воздействия и заболевания, с сопутствующей психической и соматической патологией, не являющейся следствием длительной хронической алкогольной интоксикации.

Основными критериями включения были:

- 1) длительность наблюдения не менее 5 лет, чтобы можно было лично наблюдать динамику психопатологической и патопсихологической сфер; в среднем длительность изучения больных составила 6,8 года;

- 2) однородность контрольной и опытной выборок по полу и возрастному диапазону в группах; в задачи исследования не входило изучение особенностей женского алкоголизма, поскольку это, как известно, самостоятельная большая проблема;

- 3) однородность выборок по этапам развития болезни, что позволило оценить полноту синдрома зависимости и выявить основные тенденции в психопатологической и патопсихологической сферах;

- 4) соответствие клинических проявлений диагностическим критериям МКБ-10: «синдрому зависимости» (F10.2), в том числе с абстиненцией, то есть «состоянием отмены» (F10.3).

Третий этап исследования посвящен оценке эффективности использования 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 клинко-психопатологическое обследование 28 пациентов мужского пола (средний возраст  $68,4 \pm 6,1$  года), из которых в контрольной группе ( $n=15$ , средний возраст  $69,1 \pm 7,4$  года) пациенты получали стандартную психотропную терапию алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств, пациенты опытной группы ( $n=13$ , средний возраст  $67,3 \pm 6,2$  года) дополнительно к стандартной терапии получали антигипоксанта/антиоксиданта «Цитофлавин».

Клинко-психопатологическое изучение больных, включая субъективный и объективный анамнез, особенности развития и динамики болезни, проводили в соответствии с принципами, разработанными А.В. Снежневским (1999), Х.И. Капланом и Б.Д. Садоком (1996). Обработку результатов проводили с использованием факторного моделирования с помощью статистического пакета SPSS, версия 15.

## Результаты и обсуждение

В рамках первого этапа проведенного исследования изучена структура психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения (критерии МКБ-10), связанных с употреблением алкоголя, с позиций синдромологического подхода к феномену психопатологической симптоматики.

**Структура психической патологии у пациентов пожилого возраста с алкогольной зависимостью и распределение ее в общей выборке и с учетом стадии синдрома алкогольной зависимости,  $n=189$**

Психические расстройства, класс	Стадии алкогольной зависимости, количество пациентов					
	1-я, $n=43$		2-я, $n=112$		3-я, $n=34$	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Расстройства настроения (аффективные расстройства)	24	54,7	47	42	20	58,7
Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства	17	39,6	44	39,3	6	17,6
Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте	2	5,7	21	18,7	8	23,7
<i>Всего</i>	100		100		100	

Таблица 2

**Распределение пациентов пожилого возраста с алкогольной зависимостью по семейному положению**

Семейное положение	Количество больных	%
В браке	60	31,7
Разведен	39	20,6
Холост	87	46
Вдовец	3	1,7

Отобранные для исследования мужчины ( $n=189$ , средний возраст  $69,1 \pm 7,4$  года) являются частью того массива больных с алкоголизмом, которым оказывали терапевтическую помощь в условиях дневного стационара психиатрического отделения Городской поликлиники № 91 в течение 2003–2012 гг. У 83 % пациентов длительность злоупотребления алкоголем была более 8 лет, а у 17 % — более 10 лет.

Значения уровней психопатологической симптоматики коморбидной психическому расстройству, связанному с употреблением алкоголя в пожилом возрасте по описанным ниже классам психических расстройств, занимающим лидирующее положение в структуре психической патологии по стадиям алкогольной зависимости у пожилых пациентов ( $n=189$ ), представлены в табл. 1.

Показатели семейного положения у пожилых пациентов с синдромом алкогольной зависимости представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, значительная доля пациентов пожилого возраста с алкогольной зависимостью не смогли создать семью и проживают отдельно или с родителями, а у части пациентов семья распалась. При этом большинство обследуемых лиц описывают отношения внутри семьи как удовлетворительные, и лишь 13 % — как хорошие. Данный показатель представляется крайне

важным, так как благоприятная обстановка внутри семьи помогает адаптации больных, реинтеграции их в социум и снижению стигматизации, в то время как конфликты в семье и отсутствие поддержки у одиноких пациентов приводят к повышению количества госпитализаций в больницы, нарушению социального функционирования.

На втором этапе исследования в общей структуре психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с алкогольной зависимостью был осуществлен анализ симптомов психопатологической симптоматики, исследована структура синдромов и их динамика (синдромокинез, синдромотаксис), а также определено отношение пациентов к своему заболеванию и к отдельным его проявлениям (табл. 3).

Далее в целях применения параметрических методов анализа к экспериментальным данным была проведена нелинейная нормализация результатов 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.

Значения результатов клинико-психопатологического исследования были приведены в единую шкалу на основе  $z$ -преобразования данных — перевода измерений в стандартную  $Z$ -шкалу ( $Z$ -scores) со средним  $Mz=0$  и  $Dz$  (или  $\delta z$ )=1.

Для уменьшения размерности исходных данных с целью их экономного описания при условии минимальных потерь исходной информации, был использован факторный анализ методом главных компонент с использованием вращения Varimax normalized и осуществлен переход от множества исходных результатов клинико-психопатологического исследования к существенно

**Факторы патогенеза психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя**

№ п/п	Факторы патогенеза психопатологической симптоматики
1.	Самоотношение. Тест-опросник самоотношения В. В. Столина, С. Р. Пантилеева (1993)
2.	Самооценка. Методика Дембо–Рубинштейна, Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта (1998)
3.	Адекватность притязаний. Методика Дембо–Рубинштейна, Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта (1998)
4.	Предметная эргичность. Опросник формально-динамических свойств индивидуальности В. М. Русалова (1985)
5.	Пластичность. Опросник формально-динамических свойств индивидуальности В. М. Русалова (1985)
6.	Темп. Опросник формально-динамических свойств индивидуальности В. М. Русалова (1985)
7.	Эмоциональность. Опросник формально-динамических свойств индивидуальности В. М. Русалова (1985)
8.	Баллы по шкале агрессивности. Хэнд-тест Э. Вагнера (1961)
9.	Индекс астении. Шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Майкова, Т. Г. Чертова (1989)
10.	Ригидность. Диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)
11.	Эмоциональная возбудимость. Диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)
12.	Активность. Диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)
13.	Уровень быстроты мышления и подвижности нервных процессов. Исследование быстроты мышления Б. Д. Карвасарского (2004)
14.	Нейротизм. Опросник EPQ. Г. Айзенка (1964)
15.	Тенденции к уходу от реальности. Хэнд-тест Э. Вагнера (1961)
16.	Выраженность дезадаптации. Хэнд-тест Э. Вагнера (1961)
17.	Дереализация. Тест M.I.N.I.
18.	Деперсонализация. Тест M.I.N.I.
19.	Дефицит психоактивности. Экспертные оценки
20.	Выраженность дизцефальной симптоматики. Экспертные оценки
21.	Шкала «ассертивные действия», тест SACS
22.	Шкала «вступление в социальный контакт», тест SACS
23.	Шкала «избегание», тест SACS
24.	Выраженность психопатологической симптоматики. Хэнд-тест Э. Вагнера (1961)
25.	Патохарактерологическое развитие. Шкалы теста M.I.N.I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубиера (1992)
26.	Психопатизация. Экспертные оценки
27.	Система ценностных ориентаций. Средний ранг абстрактных ценностей. Методика определения ценностных ориентаций М. Рокича (1973)
28.	Система ценностных ориентаций. Средний ранг ценностей дела. Методика определения ценностных ориентаций М. Рокича (1973)
29.	Самоорганизация. Методика В. В. Столина (1993)
30.	Общий уровень интеллекта. Тест структуры интеллекта Р. Амтхауэра (1983)
31.	Суммарная биоэлектрическая активность мышц орального полюса. ЭМГ
32.	Способность предвидения последствий поведения. Тест Дж. Гилфорда (1962)
33.	Эмоциональная осведомленность. Тест Н. Холла (1998)
34.	Социальное функционирование. Адаптированная шкала PSP П. Морозини (2000)
35.	Выраженность невротической симптоматики (обсессии, фобии). Шкалы теста M.I.N.I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубиера (1992)
36.	Эмоциональная неуравновешенность. Шкалы теста M.I.N.I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубиера (1992)
37.	Профиль ФСМА
38.	Стандартное значение индекса VLF, ЭКГ

**Результаты факторного анализа структуры психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя**

№ п/п	Номер фактора и его факторный вес	Показатель, методика	Факторная нагрузка (модуль) показателя
1	F1–%ДП=20,71 «процессы возбуждения–торможения»	«Эргичность», о. ФДСИ В. М. Русалова (1985)	0,7558
		«Пластичность», о. ФДСИ В. М. Русалова (1985)	0,8003
		«Скорость», о. ФДСИ В. М. Русалова (1985)	0,9157
		«Эмоциональность», о. ФДСИ В. М. Русалова (1985)	0,6972
		Индекс астении, шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Майкова, Т. Г. Чертова (1989)	–0,6837
		«Эмоциональная возбудимость», тест-диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)	0,6734
		«Активность», тест-диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)	0,6961
		«Уровень быстроты мышления и подвижности нервных процессов», тест-исследование быстроты мышления Б. Д. Карвасарского (2004)	0,6748
		«Эмоциональная неуравновешенность», шкалы теста М. I.N. I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубьера (1992)	0,7320
		Профиль ФСМА	0,8320
	Стандартное значение индекса VLF, ЭКГ	0,5881	
2	F2–%ДП=17,08 «дизъюнкция—механизмы преодоления»	«Тенденции к уходу от реальности», хэнд-тест Э. Вагнер (1961)	–0,6806
		Дереализация, тест М. I.N. I.	–0,7286
		Деперсонализация, тест М. I.N. I.	–0,7321
		Шкала «ассертивные действия», тест SACS	0,8221
		Шкала «вступление в социальный контакт», тест SACS	0,8120
		Шкала «избегание», тест SACS	0,6210
		Самоорганизация, методика В. В. Столина (1993)	0,7304
3	F3–%ДП=12,18 «компенсаторные механизмы»	Адекватность притязаний, методика Дембо–Рубинштейна, Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта (1998)	0,8007
		Система ценностных ориентаций. Средний ранг абстрактных ценностей, методика определения ценностных ориентаций М. Рокича (1973)	0,6974
		Система ценностных ориентаций. Средний ранг ценностей дела, методика определения ценностных ориентаций М. Рокича (1973)	0,6799
		Общий уровень интеллекта, тест структуры интеллекта Р. Амтхауэра (1983)	0,6000
		Способность предвидения последствий поведения, тест Дж. Гилфорда (1962)	0,7009
		Самоотношение, тест-опросник самоотношения В. В. Столина, С. Р. Пантилеева (1993)	0,5420
		Самооценка, методика Дембо–Рубинштейна, Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта (1998)	0,6254
4	F4–%ДП=9,56 «дефицитарная симптоматика»	Баллы по шкале агрессивности. Хэнд-тест Э. Вагнера (1961)	0,9925
		Ригидность, диагностика психодинамических свойств личности Б. Н. Смирнова (2003)	0,9203
		Дефицит психоактивности, экспертные оценки	0,9134
		Выраженность диэнцефальной симптоматики, экспертные оценки	0,7449
		Эмоциональная осведомленность, тест Н. Холла (1998)	0,6548
		Суммарная биоэлектрическая активность мышц орального полюса. ЭМГ	0,6263
5	F5–%ДП=8,65 «ирритация»	Нейротизм, опросник EPQ. Г. Айзенка (1964)	0,7635
		Выраженность дезадаптации, хэнд-тест Э. Вагнера (1961)	0,6690
		Социальное функционирование, адаптированная шкала PSP П. Морозини (2000)	0,6056
		Выраженность невротической симптоматики (обсессии, фобии), шкалы теста М. I.N. I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубьера (1992)	0,5956
6	F6–%ДП=7,12 «стабилизация устойчивого патологического состояния»	Выраженность психопатологической симптоматики, хэнд-тест Э. Вагнера (1961)	0,8558
		Патохарактерологическое развитие. Шкалы теста М. I.N. I. Д. В. Шеехана и И. Лецрубьера (1992)	0,7998
		Психопатизация, экспертные оценки	0,7451

меньшему числу новых переменных — факторов психопатологической симптоматики.

В результате вращения мы получили простую структуру факторов патогенеза психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, которой соответствует большое значение нагрузки каждого критерия только по одному фактору, и малое — по всем остальным факторам.

В результате факторного анализа были объединены 38 наиболее информативных психических качеств, входящих в шесть факторов, суммарная дисперсия которых, отражающая полноту и достоверность их общности, составила 75,3%. Результаты факторного анализа представлены в табл. 4.

Таким образом, результаты факторного анализа позволили описать структуру психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

На третьем этапе исследования для оценки эффективности коррекции психопатологической симптоматики при алкогольном абстинентном синдроме у лиц пожилого возраста исследовали динамику клинико-физиологических характеристик и интегральных показателей реабилитации, а также показателей психоэмоционального состояния, нейрофизиологические характеристики ЦНС, функции внимания, памяти и мышления, а также физическую работоспособность и функциональные резервы организма при помощи антигипоксанта/антиоксиданта «Цитофлавин».

Результаты оценки клинико-физиологических показателей у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, в начале курса терапии и после его окончания (через 14 дней) приведены в табл. 5.

Как видно из приведенных в табл. 5 данных, у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя, из обеих групп (опытной и контрольной) выявлена практически аналогичная динамика изменения выраженности факторов психопатологической симптоматики. Так, фактор «процессы возбуждения—торможения» в опытной группе пациентов снизился с 81,45 (до терапии) до 11,02 усл. ед. (по окончании курса терапии), а в контрольной группе — с 80,06 до 22,07 усл. ед. Разница средних показателей, соответственно, для основной и контрольной групп составила 70,43 (81,45—11,02) и 57,99 (80,06—22,07) 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 опытной группе отмечены достоверно более высокие результаты по редукции психопатологической симптоматики в рамках ведущих психопатологических образований. Это сопряжено со значительной активацией психической активности и коррекцией социального функционирования по результатам опроса в группе пациентов, принимавших препарат «Цитофлавин»; так, многие

Таблица 5

Интегральные показатели восстановления нервно-психического статуса в различных группах пациентов,  $X \pm m$

Оцениваемый признак	Выраженность признака, баллы			
	Пациенты контрольной группы, $n=15$		Пациенты опытной группы, $n=13$	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Процессы возбуждения—торможения	80,06±2,36	22,07±1,95*	81,45±2,24	11,02±2,27*,**
Дизъюнкция— механизмы преодоления	78,82±5,55	68,01±9,21*	80,76±4,63	65,91±5,12*
Компенсаторные механизмы	19,85±4,71	70,59±6,88*	20,52±2,49	85,85±6,48*,**
Дефицитарная симптоматика	56,23±7,19	48,30±4,71	57,01±7,00	50,73±3,60
Ирритация	50,64±5,28	31,87±3,60*	51,03±3,26	32,67±2,96*
Стабилизация устойчивого патологического состояния	58,30±3,67	40,92±4,21*	57,99±3,71	28,06±2,14*,**

\*  $p < 0,001$  — внутригрупповые различия; \*\*  $p < 0,05$  — различия между группами

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 этой группы сами подчеркивали, что стали читать, проявляли заботу и сочувствие по отношению к другим членам семьи. В рамках терапии отмечен активационный эффект Цитофлавина — у пациентов активизировалась вся гамма копинг-механизмов, направленных на коррекцию психопатологической симптоматики, которые объединяют три составляющие: копинг-стратегии, копинг-ресурсы и копинг-поведение.

При повторной диагностике у пациентов опытной группы установлен высокий уровень реализации копинг-стратегий — индивидуальных стратегий преодоления стресса. Отмечалось также оптимальное использование копинг-ресурсов — совокупности внутренних и внешних ресурсов, способствующих успешному преодолению стресса, и 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, и целесообразности использования данного препарата для коррекции функционального состояния у обследуемого контингента.

### Заключение

Результаты исследования показали, что структура психопатологической симптоматики у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства

поведения, связанных с употреблением алкоголя, 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%.

Цитофлавин, поддерживая определенный уровень возбуждения в коре больших полушарий, обеспечивает оптимальное напряжение компенсаторных механизмов, и пациент пожилого возраста может наилучшим образом компенсировать психопатологическую симптоматику, сопряженную с аддиктивной патологией.

Таким образом, Цитофлавин принимает участие в обеспечении и регуляции процессов активации, в поддержании общего тонуса ЦНС, необходимого для нормативной психической деятельности в рамках коррекции алкоголь-атрибутивных состояний, у пациентов пожилого возраста с верифицированным диагнозом психического расстройства и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя.

### Литература

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. М.: Ин-т общегуманитар. исслед., 2009.
2. Александровский Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. М.: Литтерра, 2010.
3. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
4. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. М.: Институт токсикологии, МАПО, 2012.
5. Посохова С.Т. Психодиагностика: конспект лекций. М.: Изд-во 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. 2014. Vol. 27. № 1. P. 172–178

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 ITS NEUROMETABOLIC CORRECTION OF THE ELDERLY

St. Petersburg State Polyclinic № 91, 8, ul. Otvažnykh, St. Petersburg 199178; e-mail: my-internet@yandex.ru

The article considers the actual problem in modern medicine, the study of psychiatric symptoms associated with addictive disorders on the background of alcohol abuse in the elderly. It is shown that neurotic pathology in elderly patients with alcohol dependence is characterized by the presence of six major symptoms, reflecting the excitation processes, overcoming compensation, deficit symptoms, irritation and stabilization of the pathological state. It is proved that Cytoflavin, maintaining a certain level of excitement in the cerebral cortex, provides the optimal voltage of compensatory mechanisms in older people in overcoming their psychiatric symptoms, connected with addictive disorders.

**Key words:** psychopathology, neurosis, age, antihypoxant, antioxidant, Cytoflavin, antioxidant efficacy

А. Б. Сиротин<sup>1,2</sup>, Л. М. Белозёрова<sup>2</sup>, И. Г. Сергеева<sup>1</sup>, В. Н. Жуков<sup>2</sup>, Н. Г. Колегова<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ВИДОВ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, 614070 Пермь, ул. Крупской, 46; <sup>2</sup>Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера, 614070 Пермь, ул. Крупской, 44; e-mail: belozerovalm@yandex.ru;

<sup>3</sup>Краевой врачебно-физкультурный диспансер, 614000 Пермь, ул. Газеты «Звезда», 2

Изучен биологический возраст по антропометрическим показателям, умственной, физической и обоим видам работоспособности у 122 мужчин 50–59 лет, разделенных на пять групп: нетренированные лица, занимающиеся общей физической подготовкой, ветераны спорта, специализирующиеся в тренировке на выносливость, представители игровых видов спорта, тяжелоатлеты. Выявлен меньший биологический возраст у ветеранов спорта, выполняющих динамические нагрузки.

**Ключевые слова:** нетренированные лица, общая физическая подготовка, ветераны спорта, спортивная специализация, биологический возраст, должный биологический возраст, умственная работоспособность, физическая работоспособность, антропометрические показатели

Осознание неравномерности процесса старения, существование значительных межиндивидуальных различий по скорости нарастания и выраженности возрастных изменений вызвало необходимость поиска оценочных методов степени постарения. Одной из стержневых проблем в изучении старения является количественная оценка этого процесса — определение биологического возраста (БВ). Определение БВ позволяет, во-первых, создать смысловую модель процесса старения, во-вторых, количественно измерить его выраженность [1]. Принято считать, что БВ — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей [3]. Поскольку БВ в большей степени, чем паспортный, отражает онтогенетическую зрелость человека, его работоспособность и характер адаптивных реакций, то его определение имеет большое значение для спортивной медицины и лечебной физической культуры. Следует, однако, обратить внимание, что изучение БВ в спортивной медицине ограничивается, преимущественно,

юными спортсменами. Относительно малое число работ, посвященных БВ спортсменов зрелого возраста и ветеранов, представляется удивительным и в связи с давней, но непрекращающейся по сей день дискуссией о влиянии многолетних спортивных тренировок, связанных с большими физическими нагрузками, на продолжительность жизни человека.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа БВ по антропометрическим показателям (БВА), умственной работоспособности (БВУР), физической работоспособности (БВФР) и обоим видам работоспособности (БВУФР) у мужчин зрелого возраста, практикующих разные виды физических нагрузок.

### Материалы и методы

Нами обследованы 122 мужчины 50–59 лет, в том числе 27 нетренированных мужчин (1-я группа); 28 человек, занимающихся общефизической подготовкой (2-я группа — «офп»); 25 спортсменов — ветеранов, тренирующихся с преимущественным развитием качества выносливости (3-я группа — «выносливость»); 21 ветеран игровых видов спорта (4-я группа — «игры»); 21 ветеран-тяжелоатлет (5-я группа — «сила»). В 1-ю группу вошли мужчины, ведущие малоподвижный образ жизни. Лица, включенные во 2-ю группу, тренировались на протяжении не менее 10 лет без систематического участия в соревнованиях. В прошлом спортом они активно не занимались. Представители 3–5-й групп являлись ветеранами спорта, продолжающими систематические занятия спортом и регулярное участие в соревнованиях разного масштаба после завершения активной спортивной карьеры. Их обследование проводили в соревновательный период годового тренировочного цикла. Уровень спортивных до-

стижений в молодом возрасте данных групп — не ниже кандидата в мастера спорта. Определяли хронологический, или паспортный, возраст (ХВ), вычисляли БВА, БВУР, БВФР, БВУФР по методам Л. М. Белозёровой, должный БВ по антропометрическим показателям (ДБВА), умственной (ДБВУР), физической (ДБВФР) и обоим видам работоспособности (ДБВУФР) [2, 3]. Все обследуемые на момент обследования были практически здоровы. Полученные данные были обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики, достоверность различий между показателями определяли по *t*-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Поскольку значимых различий в ХВ между исследуемыми группами мы не выявили, представлялась возможность оценки влияния двигательного режима на БВ (таблица). Наименьшим БВА оказался в группе «выносливость», при этом установлена статистически достоверная разница со всеми остальными группами. В группах «офп» и «игры» БВА был достоверно выше, чем в группе «выносливость», и меньше, чем в группе «сила» и у нетренированных мужчин. Однако между данными группами достоверных различий не отмечено. Представители группы «сила» оказались значительно старше других групп ветеранов спорта, но моложе нетренированных мужчин. Наконец, БВА нетренированных мужчин был выше в сравнении со всеми другими группами.

Сравнение БВА с ДБВА показало, что у нетренированных мужчин и представителей группы «сила» БВА соответствует ДБВА. В остальных группах БВА был значительно ниже должного.

Определение БВ по умственной работоспособности позволило установить, что он был наименьшим в группе «игры». Установлены достоверные его различия со всеми обследованными, кроме группы «выносливость». Здесь статистически достоверные различия отмечены в сравнении с нетренированными лицами, группами «офп» и «сила». Между последними группами существенных отличий не выявлено.

При сравнении БВУР и ДБВУР мы отметили, что БВУР оказался достоверно ниже должного во всех изученных контингентах, кроме группы «сила», где выявлено соответствие БВУР и ДБВУР.

Изучив БВФР, мы констатировали, что вновь наименьшим он оказался в группе «выносливость», при этом также установлена статистически достоверная разница с другими группами. Несколько выше он оказался в группах «офп» и «игры». При этом между данными группами отличий не отмечено, но в сравнении с нетренированными лицами и представителями группы «сила» выявлены значимые различия.

Сравнение БВФР с ДБВФР выявило значительно меньшие его величины во всех группах, кроме нетренированных мужчин. В данной группе БВФР и ДБВФР существенно не отличались.

Аналогичные результаты нами получены при изучении БВУФР и при сравнении БВУФР с ДБВУФР.

Таким образом, исследование влияния на БВ разных двигательных режимов показало, что наиболее заметным эффектом обладают нагрузки, направленные на развитие общей выносливости. Старение мужчин группы «выносливость» существенно замедлено при определении всех разновид-

Биологический возраст мужчин с разными двигательными режимами

Показатель	Обследованные группы				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ХВ, годы	55,52±0,21	54,36±0,62	53,16±0,69	54,62±0,84	52,48±0,75
БВА, усл. годы	55,37±1,24	41,44±1,34*	37,72±1,58*	43,96±1,89*	50,53±2,12*
ДБВА, усл. годы	53,60±0,12	52,89±0,36**	52,26±0,41**	52,99±0,52**	53,72±0,86
БВУР, усл. годы	42,51±2,55	41,39±2,01	38,26±2,82	37,67±3,71	43,17±2,63*
ДБВУР, усл. годы	48,53±0,13**	47,82±0,38**	47,09±0,42**	47,98±0,51**	46,68±0,46
БВФР, усл. годы	60,79±1,43	38,56±1,42*	29,49±1,12*	37,03±1,72*	44,65±2,23*
ДБВФР, усл. годы	64,86±0,15	64,07±0,42**	63,25±0,47**	64,25±0,57**	62,78±0,52**
БВУФР, усл. годы	60,85±2,12	39,07±1,70*	27,73±1,47*	36,01±2,37*	45,03±2,47*
ДБВУФР, усл. годы	66,02±0,13	65,31±0,38**	64,57±0,43**	65,47±0,51**	64,15±0,46**

\* Достоверность различий между группами ( $p < 0,001$ ); \*\* достоверность различий между БВ и ДБВ ( $p < 0,001$ )

ностей БВ. Несколько меньшее влияние оказывают общефизическая подготовка и игровые тренировки. Однако и в этих группах старение расценили как замедленное при определении БВ всеми предложенными методиками. Силовые нагрузки, как нам представляется, оказывают наименьшее влияние на замедление темпа старения, поскольку данный эффект отмечается лишь при исследовании БВФР и БВУФР. Наконец, малоподвижный образ жизни нетренированных мужчин практически не ведет к замедлению темпов старения, так как лишь при определении БВУР мы выявили его достоверно меньшую величину в сравнении с ДБВУР.

Полученные нами результаты подтверждают выводы, сделанные в работах последних десятилетий, в которых отмечается важная положительная роль физических упражнений для поддержания хорошего физического состояния, сохранения умственной и физической работоспособности, предотвращения возрастного снижения жизнедеятельности, увеличения продолжительности жизни [8, 9, 13, 15–17, 20, 25]. Установлено, что двигательная активность вызывает ряд эффектов, ведущих к тренировке, совершенствованию адаптационно-регуляторных механизмов: 1) экономизирующий эффект (уменьшение кислородной стоимости работы, более экономная деятельность сердца и др.); 2) антигипоксический эффект (улучшение кровоснабжения тканей, больший диапазон легочной вентиляции, увеличение числа митохондрий и др.); 3) антистрессовый эффект (повышение устойчивости гипоталамо-гипофизарной системы и др.); 4) ген-регуляторный эффект (активация синтеза белков, гипертрофия клетки и др.); 5) психоэнергетизирующий эффект (повышение умственной работоспособности, преобладание положительных эмоций и др.) [14].

Как мы уже отмечали, наиболее выраженное влияние на замедление темпа возрастных изменений мужчин зрелого возраста имеют нагрузки циклического характера. Нам представляется, что этот эффект при изучении БВА можно объяснить более существенным влиянием такого рода нагрузок на поддержание стабильной массы тела занимающихся, более высокие показатели ЖЁЛ и экскурсии грудной клетки. Также весьма заметным эффектом в отношении торможения возрастных процессов в организме обладают игровые тренировки и общефизическая подготовка, что, очевидно, связано с преобладанием динамических нагрузок у данных категорий обследованных. Менее выраженное воздействие на замедление возраст-

ных изменений оказывают силовые тренировки, которые, как известно, незначительно влияют на респираторную систему и способствуют увеличению массы тела занимающихся.

Исследование БВУР выявило наименьшую его величину у представителей игровых видов спорта, что, на наш взгляд, связано со спецификой их двигательной деятельности. Игровые ситуации изменяются динамично и быстро оцениваются и запечатываются спортсменами в памяти на время, необходимое для выполнения оперативного действия. Кроме того, постоянная смена событий, происходящих на спортивной площадке, диктует необходимость переключения внимания с одного объекта на другой. Существенным фактором следует считать преобладание аэробных нагрузок у данной категории спортсменов, что позитивно влияет на кровоснабжение головного мозга. Эффективной церебральной гемодинамикой можно объяснить достаточно выраженный эффект в отношении БВУР у спортсменов, тренирующихся на выносливость. В то же время, специфика их тренировочной и соревновательной деятельности не предполагает частую и быструю смену событий. Силовые нагрузки носят зачастую изометрический характер и нередко связаны с задержкой дыхания и ухудшением кровоснабжения головного мозга в связи с уменьшением венозного возврата крови к сердцу на фоне резкого увеличения внутригрудного давления. Кроме того, спортивная деятельность здесь носит более однообразный характер, поскольку отсутствует непосредственное противоборство с соперником. Общефизическая подготовка предполагает значительно меньшие объёмы тренировочных нагрузок и практически полное отсутствие фактора соревновательной деятельности.

Наименьший БВФР, обнаруженный в группе «выносливость», связан с общеизвестным эффектом экономизации функции кардиореспираторной системы в покое и максимальной производительности при нагрузках. Несколько большие величины БВФР в группах «игры» и «офп», где также преобладают динамические нагрузки, объясняются существенно меньшими объёмами тренировочной нагрузки, характерной для их представителей. При нагрузках силового характера признаки экономизации функции системы кровообращения в состоянии покоя выражены крайне слабо либо не выявляются вовсе. Установлено также, что при таких нагрузках прослеживается заметная тенденция к повышению АД до верхних границ нормы. Все это является

причиной наибольшего БВФР среди всех групп ветеранов спорта.

Влияние разных двигательных режимов на БВ человека, как нам представляется, изучено недостаточно. Известно, что одной из наиболее общих закономерностей процесса старения организма является ограничение диапазона функциональных возможностей физиологических систем. Установлено, что работоспособность закономерно снижается с возрастом. В частности, отмечается снижение общей умственной работоспособности за счёт гетерохронного уменьшения объёмов кратковременной памяти, количества и качества психической продуктивности, отдельных способностей мышления, объёмов простого и сложного внимания [3]. Страдает также физическая работоспособность в результате ухудшения адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам, при этом выявлена тесная корреляционная связь между снижением максимального потребления кислорода и ускорением процессов старения. Наши данные перекликаются с работами ряда авторов, в которых констатируется положительное влияние физических нагрузок на уменьшение БВ человека [9, 13, 18, 19, 21, 23].

Менее изученной проблемой является выявление различий влияния специфики спортивной специализации на процессы старения человека. Полученные нами ранее результаты [13], а также представленные в данном исследовании работы ряда других авторов позволяют сделать заключение, что многолетние спортивные нагрузки, особенно динамического характера, и их продолжение после завершения активной карьеры обладают выраженным эффектом на замедление темпа возрастных изменений человека [4–7, 9–12, 22, 24].

### Выводы

Регулярно выполняемые физические нагрузки способствуют снижению биологического возраста человека.

Наиболее выраженное влияние на замедление темпа возрастных изменений человека оказывают физические упражнения динамического характера.

Многолетние тренировки и их продолжение после завершения активной спортивной карьеры способствуют поддержанию хорошего физического состояния, тренируют различные системы организма при старении, повышают уровень его адаптации, улучшают качество жизни, замедляют возрастные изменения.

### Литература

1. Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Биологический возраст человека: оценка темпа старения, состояния здоровья и жизне-способности. Киев: Ирпень, 2009.
2. Белозёрова Л.М. Метод определения биологического возраста по данным антропометрии // В сб.: Биологический возраст: Матер. Всерос. конф. Пермь, 2000. С. 17.
3. Белозёрова Л.М., Соломатина Н.В. Особенности умственной и физической работоспособности лиц зрелого возраста. Пермь, 2008.
4. Граевская Н.Д. Спорт и здоровье // Теория и практика физ. культуры. 1996. № 4. С. 49–54.
5. Граевская Н.Д., Лазарева И.А., Санинский В.Н. и др. Здоровье и функциональные возможности организма ветеранов спорта в отдалённом периоде спортивной тренировки // Вестн. спорт. мед. России. 1993. № 2–3 (4). С. 14–15.
6. Гулгенов Ц.Б., Калмыков С.В., Сагалеев Социальные, медико-биологические и психолого-педагогические аспекты проблемы спорта ветеранов // Вестн. Бурят. ГУ. 2009. № 13. С. 19–23.
7. Лутовинов Ю.А., Олешко В.Г., Лысенко В.Н. Физическое развитие и физическая подготовленность ветеранов-тяжелоатлетов // Педагогика, психология и медико-биол. пробл. физ. воспитания и спорта. 2007. № 3. С. 74–77.
8. Могендович М.Р. Механизмы моторно-висцеральной интеграции и старение организма // В сб.: Двигательная активность и старение: Матер. междунар. симпоз. Киев, 1969. С. 227–239.
9. Нуретдинова З.Г. Особенности динамики биологического возраста у спортсменов-лыжников: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь, 2008.
10. Олешко В.Г., Лутовинов Ю.А., Ткаченко К.В., Лысенко В.Н. Тенденции физического развития тяжелоатлетов-ветеранов // В сб.: Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. Харьков, 2008. С. 111–114.
11. Савенко М.А., Хохлов И.Н. Динамика параметров физических качеств и психомоторных функций мужчин ветеранов спорта // Учён. записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2008. Т. 46. № 12. С. 66–69.
12. Сагитова В.В., Белоцерковский З.Б., Смоленский и др. Особенности аппарата кровообращения и физической работоспособности у ветеранов спорта // Теория и практика физ. культуры. 2008. № 1. С. 62–68.
13. Сиротин А.Б. Особенности адаптации мужчин зрелого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь, 2003.
14. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.
15. Ades P.A., Toth M.J. Accelerated decline of aerobic fitness with healthy aging // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 624–626.
16. Angevaren M., Aufdemkampe G., Verhaar H.J. et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 16. № 3. CD005381.
17. Chodzko-Zajko W., Schwingel A., Park C.H. Successful aging: the role of physical activity // Amer. J. Lifestyle Med. 2009. Vol. 3. № 1. P. 20–28.
18. Furukawa T., Inoue M., Kajiya F. et al. Assessment of biological age by multiple regression analysis // J. Geront. 1975. Vol. 30. № 4. P. 422–434.
19. Heikkinen E., Kiiskinen A., Kayhty B. Assessment of biological age // Gerontologia. 1974. № 20. P. 33–41.
20. Kenny G.P., Yardley J.E., Martineau L. Jay O. Physical work capacity in older adults: implications for the aging worker // Amer. J. Ind. Med. 2008. Vol. 51. № 8. P. 610–625.
21. Nakamura E., Moritani T., Kanetaka A. Effects of habitual physical exercise on physiological age in men aged 20–85 years as estimated using principal component analysis // Europ. J. Applied Physiol. Occupat. Physiol. 1996. . P. 410–418.

22. Ryan J., Atkinson T., Dunham K. Sports-related and gender differences on neuropsychological measures of frontal lobe functioning // Clin. J. sport Med. 2004. Vol. 14. № 1. P. 18–24.

23. Suominen H. Effects of physical training in middle-aged and elderly people with special regard to skeletal muscle connective tissue and functional aging // In: Physical Education and Health. Jyväskylä, Finland, 1978. P. 45–52.

24. Tanaka H., Seals D. R. Endurance exercise performance in Masters Athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms // J. Physiol. 2008. Vol. 586. № 1. P. 55–63.

25. Williamson J. D., Espeland M., Kritchevsky S. B. et al. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: Results of the lifestyle interventions and independence for elders' pilot study // J. Geront. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci. 2009. Vol. 64A. № 6. P. 688–694.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 179–183

A. B. Sirotnin<sup>1,2</sup>, L. M. Belozeroval<sup>2</sup>, I. G. Sergeeva<sup>1</sup>, V. N. Zhukov<sup>2</sup>, N. G. Kolegova<sup>3</sup>

**THE INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF PHYSICAL EXERTIONS  
ON THE MATURE MALES' BIOLOGICAL AGE**

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, 46 ul. Krupskoy, Perm 614070; <sup>2</sup> E. A. Vagner Perm State Medical Academy, 44 ul. Krupskoy, Perm 614070; e-mail: belozerovalm@yandex.ru; <sup>3</sup> «Regional Medical Exercises Dispensary», Perm 614000; 2 ul. Gazety «Zvezda»

We studied the biological age according to anthropometric indexes, mental, physical and both the types of working efficiency in 122 males at the age of 50–59 years. All of them were divided into 5 groups: untrained individuals, going in for general physical training, sport veterans, specializing in endurance training, sport plays representatives, weight-lifters. We found out a younger biological age in sport veterans, who were carrying out dynamic exertions.

**Key words:** *untrained individuals, general physical training, sport veterans, sport specialization, biological age, proper biological age, mental working efficiency, physical working efficiency, anthropometric indexes*

*Н. А. Пересадин<sup>1</sup>, Т. В. Дьяченко<sup>2</sup>, А. Ю. Каспаревич<sup>3</sup>, М. Д. Кривошева<sup>3</sup>*

## ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РЕАМБЕРИНОМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup> Луганский государственный медицинский университет, 91045 Украина, Луганск, ул. 50-летия Обороны Луганска, 1;

<sup>2</sup> Луганский институт Межрегиональной академии управления персоналом, 91002 Украина, Луганск, ул. К. Либкнехта, 75;

<sup>3</sup> Медицинский центр «АНКАС», 91055 Украина, Луганск, ул. Советская, 52; e-mail: martasunshine@ukr.net

У пожилых пациентов с обострениями хронических ЛОР-заболеваний и сопутствующей цереброваскулярной патологией наблюдают синдром эндогенной интоксикации и проявления иммунной недостаточности с преобладанием наиболее патогенных ЦИК — мелко- и среднемолекулярных. Включение Реамберина в патогенетическую терапию этих лиц купирует интоксикационные проявления и оптимизирует иммунобиологический гомеостаз.

**Ключевые слова:** хронические ЛОР-заболевания, цереброваскулярные расстройства, циркулирующие иммунные комплексы, Реамберин

Доминирующая в последние десятилетия тенденция к всеобщему постарению населения не только в развитых государствах, но и в развивающихся странах мира [5, 7] диктует настоятельную необходимость переориентации приоритетов в фундаментальных и прикладных медико-биологических исследованиях в сторону продолжающих нарастать в численном отношении представителей именно старших возрастных групп.

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической гериатрии является значительная распространенность цереброваскулярных расстройств на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии. Согласно данным статистических исследований, более 20% людей старше 65 лет страдают подобными патологическими проявлениями, а у лиц старше 70 лет уровень дисциркуляторных нарушений составляет 30% и более [15].

Как известно, расстройства микроциркуляторного кровотока могут способствовать развитию серьезных осложнений со стороны разных органов-мишеней — головного мозга, сердца, почек; при этом у пациентов старших возрастных групп лидирующее положение принадлежит пато-

логии психоневрологического и иммунологического характера [5]. К наиболее часто встречающимся в клинике проявлениям патологических структурно-функциональных изменений церебральных сосудов принято относить инсульты, транзиторные ишемические атаки, дементивные расстройства и гипертензивные энцефалопатии [1]. Согласно современным представлениям, гипертензивная энцефалопатия представляет собой относительно медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение субстанций головного мозга, обусловленное хроническим расстройством мозгового кровообращения, связанное, преимущественно, с продолжительно существующим у пациента неконтролируемым артериальным гипертензионным синдромом [1, 5].

К клиническим симптомам гипертензивной энцефалопатии, с которыми пожилой пациент обращается к врачу, относится, в основном, головная боль, нередко распирающего характера, не купирующаяся приемом анальгетических медикаментозных средств. Помимо этого, больных беспокоит разного рода шум в ушах, головокружение, пошатывание и неустойчивость при ходьбе, общая слабость и недомогание, снижение уровня и качества памяти, уменьшение способности к сосредоточению и вниманию, расстройство формулы сна, снижение объемов интеллектуальной работоспособности, частая рассеянность. Все упомянутое пожилые люди часто связывают с повышением кровяного давления, регулярно исследуя его самостоятельно в домашних условиях с помощью получивших широкое распространение удобных тонометров-полуавтоматов. Перечисленная симптоматика имеет, преимущественно, субъективный характер и обусловлена, прежде всего, озвучиваемыми пациентом жалобами, однако при тщатель-

ном клиническом осмотре объективные признаки и патологические изменения установить бывает затруднительно.

Отметим особо, что у лиц пожилого и старческого возраста, наряду с инволютивными нарушениями функций органов чувств (ухудшение слуха, например), нередко происходит формирование разнообразных расстройств со стороны иммунобиологического гомеостаза организма, что способствует иммунной недостаточности и вялотекущим хроническим инфекционным процессам, в том числе со стороны ЛОР-органов.

Как показывают данные проведенных относительно недавно исследований, далеко не все врачи практического звена здравоохранения ставят перед собой в лечении пациентов старших возрастных групп стратегические задачи полноценной терапии и реабилитации, удовлетворяясь лишь краткосрочными целями — улучшением качества жизни больных.

В последнее десятилетие в клиническую практику был внедрен сбалансированный полиионный раствор Реамберина — высокоэффективного препарата, содержащего стабильную растворимую форму сукцината-аниона янтарной кислоты. Как известно, превращение янтарной кислоты в организме человека связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения его полноценной жизнедеятельности. Янтарная кислота выступает в роли стимулятора синтеза восстановительных эквивалентов в клеточных структурах, обеспечивая поддержание адекватного метаболизма всех органических кислот цикла Кребса [17]. Пополнение клеточного пула сукцината приводит к снижению содержания органических кислот в кровяном русле с восстановлением в последующем аэробной фазы тканевого дыхания. Биологический смысл явления состоит в ресинтезе АТФ клетками и в увеличении их антиоксидантной резистентности.

Субстратный антигипоксикант, находящийся в составе Реамберина, реализует свое противогипоксическое действие именно при энергодефиците, что предопределило его успех в качестве метаболического и энергетического корректора при разных патологических состояниях [3, 6, 8–10, 12, 13, 18].

Цель исследования — изучение эффективности применения Реамберина у пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов.

## Материалы и методы

Нами были обследованы две группы пациентов 62–74 лет (30 мужчин и 36 женщин) с экспертно установленными диагнозами дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза при обострениях частых и длительно протекавших заболеваний ЛОР-органов (хронический компенсированный тонзиллит, хронический атрофический фарингит, хронический вазомоторный ринит нейровегетативного генеза).

Основная группа (34 пациента) и контрольная (32 пациента) были рандомизированы по возрасту, полу и клинической симптоматологии заболеваний. Пациенты обеих групп получали, прежде всего, лечение выраженных «рискогенных» заболеваний — артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, гиперхолестеринемии, а также вазоактивные средства, дезагреганты. Для предупреждения полипрагмазии и достижения оптимальных результатов терапии мы использовали Реамберин — препарат, обладающий комплексными характеристиками в отношении позитивного явления на метаболические процессы, интоксикационный синдром и состояние гипоксии. Реамберин получали больные основной группы в дополнение к общепринятому лечению [1], которое было назначено пациентам контрольной группы. Реамберин применяли по 20 мл один раз в день внутривенно медленно с капельным введением. Как правило, инфузии 1,5 % раствора Реамберина назначали ежедневно до достижения существенной оптимизации клинического состояния пациента — от 3–5 до 6–7 инфузий в зависимости от достигнутого эффекта.

Для реализации цели работы, помимо общепринятого клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, в сыворотке крови больных исследовали концентрацию молекул средней массы (МСМ) по методу [11] и уровень конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) [2], а также концентрацию ЦИК с помощью метода преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д [16].

Молекулярный состав ЦИК анализировали с помощью метода селективной преципитации в 2, 3,5 и 6 % растворах полиэтиленгликоля с выявлением при этом крупно-, средне- и мелкомолекулярных фракций иммунных комплексов [16].

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с помощью персонального компьютера Intel Core 2 Duo с применением

одно- и мультифакторного дисперсионного анализа (использовали пакеты лицензионных программ Microsoft Windows XP professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica). При этом обязательно учитывали базовые принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лечебных медикаментозных средств [14].

### Результаты и обсуждение

До начала терапии характер жалоб пациентов обеих групп включал клиническую симптоматику гипертензивной энцефалопатии (ГЭ) с наличием головной боли разной интенсивности, шума в ушах, головокружений, периодически общей слабости и недомогания, уменьшения объемов памяти и снижения работоспособности, головокружений и рассеянности. При МРТ у части пациентов (17 лиц основной группы и 19 — контрольной) определено расширение пространств Вирхова, а обследование больных с помощью психометрических шкал [5] выявило легкое когнитивное снижение; социальная адаптация пациентов была практически не нарушена. Кроме этого, пациентов беспокоили болезненные ощущения и першение в горле по утрам, покашливания, а в ночное время — затрудненное дыхание носом одной или двумя половинами. При оценке ЛОР-статуса больных в момент обострения хронических заболеваний отмечено стекание слизи по задней стенке глотки, слизистая оболочка глотки на момент осмотра во время обострения была гиперемирована, отечна. На задней стенке отмечали густую белую или желтую слизь, инъецированные сосуды, увеличение боковых валиков. Нередко в лакунах определяли казеозные пробки, при ротации — выделялся жидкий гной.

Ряд пациентов основной и контрольной групп (7 и 6, соответственно) имели проявления ГЭ рассеянной неврологической симптоматики, группировавшейся в четко идентифицирующиеся синдромальные комплексы. Чаще всего у них были представлены вестибуломозжечковый синдром с проявлениями головокружения, пошатывания и неустойчивости при ходьбе; псевдобульбарный синдром в виде нечеткости речевой функции, наличия «насилованного смеха и плача», поперхивания при выполнении глотательных движений; сосудистая деменция, проявляющаяся расстройствами в эмоциональной сфере, снижением продуктивности интеллектуальных функций и объемов памяти. Интеллектуально-мнестические расстройства про-

стирались до умеренных когнитивных нарушений со снижением критического отношения к своему состоянию и развитием тревожно-депрессивных расстройств. При исследовании на МРТ выявляли ишемические очаги (лакуны), чаще в перивентрикулярной и субкортикальной зонах белого вещества головного мозга.

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что относительный риск развития ГЭ коррелирует с повышением АД, с высоким пульсовым давлением, частыми гипертоническими кризами, высокой вариабельностью АД и чрезмерным его снижением (особенно диастолического). Показано, что чем старше пациент, тем более выражена вероятность метаболических расстройств при цереброваскулярной патологии на фоне хронических нарушений мозгового кровообращения.

Для профилактики фатального формирования и дальнейшего прогрессирования артериальной гипертензии и ГЭ предусмотрен комплексный подход, включающий антигипертензивную терапию, воздействие на факторы риска (дислипотеинемия, гиперкоагуляцию), коррекцию метаболических расстройств в нервных клетках, функционирующих в условиях ишемии и гипоксии. Реамберин был использован в нашем исследовании как раз в качестве корректора метаболических нарушений и антигипоксического средства.

Мы учитывали, что терапия ГЭ у пациентов пожилого возраста имела некоторые особенности. Наличие сопутствующих заболеваний ЛОР-органов и необходимость одномоментного приема нескольких медикаментозных препаратов могла способствовать низкой приверженности больных к осуществляемой терапии. Вот почему для обеспечения комплаенса важным было назначение пациентам препаратов комплексного действия, к которым относится Реамберин.

Частота выявления клинических симптомов ГЭ у больных с фоновой патологией ЛОР-органов в основной и контрольной группах до начала терапии была практически одинаковой. При лабораторных исследованиях до начала лечения было установлено, что у лиц с ГЭ и фоновой хронопатологией ЛОР-органов обеих групп наблюдали повышение концентрации МСМ, МДА и ЦИК в сыворотке крови: так, у больных основной группы концентрация МСМ в сыворотке крови была увеличена относительно нормы ( $0,52 \pm 0,02$  г/л) в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) и в среднем составляла  $1,68 \pm 0,04$  г/л; в контрольной — в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ) — в среднем  $1,61 \pm 0,03$  г/л. Уровень МДА в сыворотке крови

у пожилых пациентов основной группы был увеличен до  $9,64 \pm 0,2$  мкмоль/л, что в среднем в 3 раза ( $p < 0,001$ ) выше нормы ( $3,2 \pm 0,15$  мкмоль/л). В контрольной группе концентрация МДА до терапии в среднем равнялась  $9,44 \pm 0,02$  мкмоль/л, что в 2,9 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ).

Как известно, концентрация МСМ в сыворотке крови иллюстрирует наличие и интенсивность протекания синдрома эндогенной метаболической интоксикации [4]. Повышение уровня конечного продукта липопероксидации — МДА в крови свидетельствует об интенсивности процессов ПОЛ и, наряду с этим, отражает степень эндогенной интоксикации, обусловленной активацией свободнорадикального окисления и расстройством метаболического гомеостаза. Исходя из приведенных выше показателей, можно считать, что у наблюдавшихся пациентов обеих групп имеется четко выраженная активизация процессов ПОЛ наряду с накоплением в сыворотке крови патологических метаболитов, относящихся к пулу МСМ. В целом это свидетельствует о существенной активизации проявлений эндогенного токсикоза и о наличии у обследованных пациентов пожилого и старческого возраста синдрома эндогенной метаболической интоксикации.

У обследованных пациентов установлено и достоверное нарастание концентрации ЦИК в сыворотке крови: в основной группе — до  $2,94 \pm 0,08$  г/л, то есть в среднем в 1,56 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к норме ( $1,88 \pm 0,03$  г/л), а в контрольной увеличилось составило  $2,85 \pm 0,09$  г/л, то есть было выше нормы в 1,52 раза ( $p < 0,001$ ). Анализ в отношении молекулярного состава ЦИК показал, что увеличение общей концентрации ЦИК в сыворотке крови обусловлено повышением содержания наиболее токсигенных фракций среднемoleкулярных (11S–19S) и мелкомoleкулярных (менее 11S) иммунных комплексов. У пациентов основной группы до терапии уровень среднемoleкулярных (11S–19S) ЦИК составлял  $41,4 \pm 0,8$  %, что было выше нормы ( $31,3 \pm 0,6$  %) в среднем в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе уровень подобных ЦИК был больше в 1,29 раза ( $p < 0,001$ ). Концентрация мелкомoleкулярной фракции ЦИК у больных основной группы была выше нормы в 1,2 раза, а в контрольной — в 1,17 раза.

Уровень крупномoleкулярной фракции ЦИК до лечения был в относительном исчислении уменьшен у больных основной группы в 1,44 раза ( $p < 0,05$ ) относительно нормы ( $47,2 \pm 0,9$  %) и составлял в среднем  $32,8 \pm 0,8$  %; в контрольной

группе аналогичный показатель был снижен в 1,37 раза ( $p < 0,05$ ), что равнялось  $34,4 \pm 0,9$  %.

Отметим, что уровень крупномoleкулярной фракции иммунных комплексов в абсолютном исчислении в эту фазу исследования был около верхней границы нормы ( $0,89 \pm 0,02$  г/л;  $p < 0,05$ ). Таким образом, до терапии у пациентов было отмечено существенное нарастание концентрации ЦИК в сыворотке крови, что происходило из-за увеличения концентрации наиболее токсигенных (средне- и мелкомoleкулярных) фракций иммунных комплексов.

При анализе клинических показателей в динамике было выявлено, что у больных основной группы, получавших дополнительно Реамберин, уменьшились длительность интоксикационного синдрома в среднем на  $2,9 \pm 0,1$  дня ( $p < 0,05$ ) и продолжительность астенизации на  $4,7 \pm 0,14$  дня в сравнении с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы, получавших общепринятую терапию.

ЛОР-статус пациентов основной группы имел четкую клиническую тенденцию к более быстрому восстановлению, чем в группе лиц, не получавших Реамберин. Гораздо раньше купировались боль и першение в горле (в среднем на  $4,75 \pm 0,13$  дня), полностью исчезало покашливание, отек глотки, оптимизировалось носовое дыхание. При осмотре глотки гноя и слизи у пациентов основной группы не отмечено.

В результате повторных лабораторных исследований у лиц основной группы зарегистрирована нормализация изученных показателей. Так, кратность уменьшения для МСМ относительно первоначальных значений составила 3,2 раза ( $p < 0,001$ ), для МДА — 2,56 раза ( $p < 0,001$ ), для ЦИК — 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), для абсолютных показателей среднемoleкулярных фракций (11S–19S) — 1,89 раза ( $p < 0,01$ ), для мелкомoleкулярной фракции иммунных комплексов (менее 11S) — 1,86 раза ( $p < 0,01$ ). Отметим, что в контрольной группе была зарегистрирована положительная динамика соответствующих лабораторных показателей, однако менее значимая. Вот почему ко времени окончания терапии у этих пациентов сохранялись достоверные сдвиги проанализированных лабораторных показателей. И действительно, уровень МСМ в группе лиц, не получавших Реамберин, на время завершения лечения был в 1,87 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ) и, в то же время, в 1,76 раза выше такого же показателя в основной группе ( $p < 0,001$ ), уровень МДА — в 1,92 раза выше нормы ( $p < 0,01$ )

и в 1,7 раза выше показателя в группе пациентов, получавших Реамберин ( $p < 0,01$ ). Концентрация ЦИК в сыворотке крови у больных на момент окончания терапии в контрольной группе была в 1,25 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,19 раза выше такого же показателя у лиц основной группы ( $p < 0,01$ ). Абсолютное значение среднемoleкулярных фракций иммунных комплексов в эту фазу обследования больных было в 1,45 раза больше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,29 раза выше показателя у лиц основной группы ( $p < 0,01$ ). Суммарное значение средне- и маломoleкулярных фракций иммунных комплексов у лиц основной группы практически соответствовало верхней границе нормы ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе больных, не получавших Реамберин, эта сумма была в 1,42 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,3 раза выше показателя у лиц основной группы ( $p < 0,01$ ).

Полученные данные позволяют утверждать, что использование современного детоксицирующего и иммуностропного препарата на основе соли янтарной кислоты «Реамберин» в комплексной терапии пожилых пациентов с цереброваскулярными нарушениями на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов имеет ряд преимуществ в сравнении с общепринятой терапией. Препарат оказывает выраженное позитивное влияние на клинические показатели и в целом способствует ускорению процессов выздоровления, а в патогенетическом отношении обеспечивает практически полную нормализацию лабораторных показателей, характеризующих интенсивность синдрома эндогенной метаболческой интоксикации, активность процессов ПОЛ, уровень и молекулярный состав ЦИК. Полученные в работе результаты позволяют считать, что включение Реамберина в комплекс лечебных мер у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне хронически протекающей патологии ЛОР-органов в полной мере патогенетически обосновано и клинически целесообразно. Это дает возможность рекомендовать данное медикаментозное средство в комплексной терапии пациентов с цереброваскулярными расстройствами и сопутствующей хронопатологией ЛОР-системы.

### Выводы

У пациентов с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии на фоне обострений хронических заболеваний ЛОР-органов выявлено выраженное нарастание уровня «средних молекул», МДА и ЦИК в сыворотке крови. При

этом повышение уровня ЦИК происходило из-за повышения содержания наиболее патогенных фракций — средне- и низкомoleкулярной.

Использование Реамберина — препарата на основе янтарной кислоты, обладающего антигипоксантными, антиоксидантными и иммуностропными свойствами, оказывает положительное воздействие на клиническое течение дисциркуляторных расстройств у пожилых пациентов с обострениями хронопатологии ЛОР-органов, что проявляется статистически достоверным снижением продолжительности интоксикационного синдрома, астенизации и проявлений энцефалопатии, а также нормализацией ЛОР-статуса в среднем на  $4,75 \pm 0,13$  дня.

При применении Реамберина у лиц пожилого возраста с данной патологией отмечена нормализация уровня «средних молекул», МДА, ЦИК и их молекулярного состава. При стандартном общепринятом лечении также была выявлена некоторая тенденция к оптимизации лабораторных данных, однако в целом у пациентов контрольной группы не наблюдали восстановления в полной мере иммунобиологического и метаболческого гомеостаза.

Исходя из полученных данных, вполне можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным использование инфузионного препарата «Реамберин» в терапии пациентов пожилого возраста с проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии на фоне обострений хронических болезней ЛОР-органов.

### Литература

1. Алексеев И.А., Давыдов Е.Л. Знания врачей о целях и методиках лечения артериальной гипертензии // Клинический геронтолог. 2013. Т. 19. № 9–10. С. 20–21.
2. Андреев Л.И. Методика определения маломolecularного диальдегида // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41–43.
3. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология Реамберина. СПб.: МАПО, 2005.
4. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболческой интоксикации» в организме // Лаб. диагностика. 2006. № 1 (35). С. 3–13.
5. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
6. Зеленый И.И., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Оценка эффективности Реамберина в коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных флегмонозной и гангренозной формами рожи на фоне сахарного диабета при их хирургическом лечении // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2011. № 11. С. 82–86.
7. Кауров Б.А., Матюхина Е.Б. Гендерные особенности полиморбидности у людей пожилого возраста и долгожителей // Клинический геронтолог. 2013. Т. 19. № 9–10. С. 52.
8. Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. Использование Реамберина при острых отравлениях психофармакологиче-

скими средствами у детей // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 6. С. 21–24.

9. Косинец В.А., Осочук С.С., Яроцкая Н.Н. Влияние Реамберина на липидный спектр митохондрий печени при экспериментальном гнойном перитоните // Экспер. и клин. фармакол. 2010. № 3. С. 31–34.

10. Лавлинский А.Д. Реамберин: пострегистрационные клинические испытания 1999–2005 гг. СПб.: Полисан, 2005.

11. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. Способ определения «средних молекул» // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13–18.

12. Пересадин Н.А., Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность Реамберина при лечении больных хроническими токсическими гепатитами у лиц пожилого возраста // Клин. геронтол. 2013. Т. 19. № 9–10. С. 70.

13. Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005–2007 годах: Практич. рук. для врачей ОРИТ / Под ред. М.Г.Романцова, А.Л.Коваленко. СПб.: Тактик-Студио, 2007.

14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

15. Стюарт-Гамильтон Я. Психология старения. СПб.: Питер, 2010.

16. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врач. дело. 1990. № 6. С. 116–118.

17. Яковлев А.Ю., Улитин Д.Н. Реамберин: результаты клинических исследований в хирургии и интенсивной терапии за последние пять лет // Неотложная медицина. 2012. № 3. С. 3–6.

18. Якубовский С.В., Леонович С.И., Кондратенко Г.Г. Влияние Реамберина на показатели окислительного гомеостаза у больных острым деструктивным холециститом // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2012. № 8. С. 65–68.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 184–189

*N. A. Peresadin<sup>1</sup>, T. V. Diachenko<sup>2</sup>, A. Yu. Kasparevich<sup>3</sup>, M. D. Krivosheeva<sup>3</sup>*

**CAPABILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION WITH REAMBERIN  
THE CEREBROVASCULAR DISORDERS WITH ENT DISEASES OF THE ELDERLY PATIENTS**

<sup>1</sup> Lugansk State Medical University, 1, ul. 50-letiya Oborony Luganska, Ukraine 91045; <sup>2</sup> Lugansk Institute of the Interregional Academy of Personnel Management, 75, ul. K. Libknekhta, Ukraine 91002;

<sup>3</sup> «Ankas» Medical Centre, 52, ul. Sovetskaya, Ukraine 91055; e-mail: martasunshine@ukr.net

Endointoxication's syndrome and manifestations of immune deficiency observed among elderly patients with acute exacerbations of ENT diseases and concomitant cerebrovascular pathology. Reamberin in pathogenetic therapy arrests manifestations of intoxication and optimizes immunobiological homeostasis.

**Key words:** *chronic ENT diseases, cerebrovascular maladies, circulating immune complexes, Reamberin*

*З. С. Тезекбаева, Л. Т. Нуркатова*

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА К УСЛОВИЯМ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Академия государственного управления при президенте Республики Казахстан, Казахстан, 010000 Астана, ул. Абая, 33а;  
e-mail: z\_tezekbaeva@mail.ru

В статье рассмотрены разнообразные взгляды ученых на понятие «адаптация». Поднимается вопрос о необходимости определения четких критериев диагностики уровня развития социально-психологической адаптации. В настоящее время не существует достаточно обоснованной желаемой адаптационной модели на разных этапах жизненного цикла. Степень удовлетворения потребностей пожилых людей можно считать критерием адаптированности.

**Ключевые слова:** адаптация, социальная адаптация, адаптированность, социализация, пожилые люди

Для большинства представителей старшего поколения выпала, с одной стороны, уникальная возможность увидеть расцвет и распад огромной советской империи, а с другой — почувствовать всю сложность крушения идеалов и смысла своей жизни. Если для людей среднего поколения была возможность адаптироваться к новой политике товарно-денежных отношений, то для большинства представителей старшего поколения эта перемена в лучшем случае закончилась дезадаптацией, а в худшем — болезнью и уходом из жизни.

Проблемы адаптации возникают на протяжении всей жизни индивида, на каждом этапе жизненного цикла человека. Отвержение старых ценностей и отсутствие новых создают основу для возникновения ситуации дезадаптации независимо от возраста человека.

Адаптация — это успешное использование создавшихся условий для осуществления своих целей, ценностей и стремлений. Адаптация, в отличие от приспособления, относится к более стабильным решениям — хорошо организованным способам справляться с типичными проблемами, к приемам, которые кристаллизуются путем последовательного ряда приспособлений [13].

Адаптация по Eysenck — это состояние, в котором потребности индивида, с одной стороны, и требования среды — с другой, полностью удо-

влетворены, то есть состояние гармонии между индивидом и природной или социальной средой. С другой стороны, это процесс, посредством которого данное гармоничное состояние достигается. Существенно, что состояние адаптации можно описать только в общих теоретических понятиях, ибо на практике достижима лишь относительная адаптация в смысле оптимального удовлетворения индивидуальных потребностей и ненарушенных отношений со средой [18]. Адаптация происходит тогда, когда социальная среда способствует реализации потребностей и стремлений личности, служит раскрытию и развитию ее индивидуальности [4].

Согласно L. Philips, адаптация подразумевает принятие социальных норм и эффективное приспособление к тем социальным ожиданиям, с которыми встречается каждый в соответствии со своим возрастом и полом, но в то же время гибкость и эффективность при встрече с новыми и потенциально опасными условиями, а также способность придавать событиям желательное для себя направление. При таком подходе человек успешно пользуется создавшимися условиями для осуществления своих целей и стремлений. Адаптивному поведению присуще успешное принятие решений, инициатива, определение собственного будущего [19].

Каким бы конкретным содержанием это понятие не наполнялось, какие бы механизмы этому процессу ни приписывались, для того, чтобы выжить и развиваться, организмы должны считаться со свойствами и особенностями окружающей среды. В самом общем виде, адаптация — это процесс взаимодействия двух переменных — потребностей живого организма и особенностей среды его обитания. Изменение условий среды влечет за собой изменение требований к живым организмам. Изменение организмов в ответ на «требование» среды приводит к изменению содержания и предметов потребностей. В связи с этим, адаптация

всегда индивидуальна и относительна, а процесс адаптации бесконечен.

Гуманистическое направление исследований определяет социальную адаптацию как достижение позитивного духовного здоровья и соответствия ценностей личности ценностям социума. Процесс адаптации можно описать формулой: конфликт — фрустрация — акт приспособления. В основе концепций этого направления лежит понятие здоровой, самоактуализирующейся личности, которая стремится к достижению своих жизненных целей, развивая и используя свой творческий потенциал [10].

Понятие социальной адаптации личности переносит на качественно новый уровень анализ адаптации. Качество этого нового уровня определяется особенностями строения человеческого общества, к которому и приходится адаптироваться не организму, а личности. Человек в процессе социальной адаптации приспособливает свое поведение не к свойствам людей как физических тел, а к системе правил общественного поведения, выработанных самими же людьми [6].

Социальная адаптация — это соответствие между уровнем потребностей и уровнем их удовлетворения. В то же время, удовлетворение потребностей личности означает «соответствие социуму», то есть социальную адаптацию [11].

Социальная адаптация — вид взаимодействия личности или социальной группы с социальной средой, в ходе которого согласовываются требования и ожидания его участников. Важнейший компонент адаптации — согласование самооценок и притязаний субъекта с его возможностями и реальностью социальной среды, включающее также тенденции развития среды и субъекта [8].

Современные психоаналитики выделяют две разновидности адаптации: аллопластическую адаптацию, которая осуществляется за счет изменений во внешнем мире, совершаемых человеком для приведения его в состояние со своими потребностями; аутопластическую адаптацию, которая обеспечивается изменениями личности, помогающими ей приспособиться к среде [14].

Процесс социальной адаптации устанавливает соотношения, которые обеспечивают развитие как личности и социальной группы, так и среды. При этом социальная адаптация охватывает биологическую, психическую и социальную сферы бытия человека [5].

В процессе применения той или иной адаптивной стратегии личность преследует свои определен-

ные цели, то есть достижение адаптированности, суть которой — в потребностях самой личности. Подобные модели предполагают вероятностный прогноз того, что может случиться в тех или иных ситуациях.

Но в процессе взаимодействия с новой средой личность применяет адаптивные стратегии, одни из которых «ошибочны», а другие «правильные». Этот процесс на основе «правильной» адаптивной стратегии формирует адаптивную модель для данных условий и, будучи обусловлен ступенчатым механизмом адаптивного потенциала, приводит личность в состояние адаптированности с новыми параметрами [7].

Основными формами социализации личности, по мнению К. В. Рубчевского, являются интериоризация и социальная адаптация. Интериоризация и адаптация личности — суть две стороны единого процесса социализации, поэтому выработка определения адаптации личности возможна лишь в органической связи с понятием интериоризации. Интериоризацию следует понимать как процесс заимствования из внешней среды определенных сведений и их усвоение в качестве знаний, умений, норм, образцов поведения, ценностей [12].

Социализация — это процесс и результат диалектического взаимодействия личности и общества, вхождение, «внедрение» индивида в общественные структуры посредством социально необходимых качеств.

Общество выступает как фактор социализации, свое воздействие на индивида проявляет через разные социальные формальные и неформальные институты, деятельность которых направлена на выполнение актуального в данный момент заказа. Деятельность таких институтов, их содержание и форма меняются в зависимости от сдвигов, которые происходят в обществе.

О роли «технологий» социализации вспоминают довольно редко, отчасти из-за недостатка теоретических исследований, позволяющих осмыслить роль системы социализации в борьбе за выживание в современном мире. Появление любой технологии есть следствие процессов, происходящих в общественном сознании, которое, в свою очередь, напрямую связано с системой социализации. Именно последняя обеспечивает формирование людей, способных создать и, самое главное, внедрить ту технологию, которая обеспечит выживание и триумф цивилизации [1].

В. А. Ядов классифицирует потребности с точки зрения включения личности в разные сфе-

ры социальной деятельности, соответствующие расширению потребностей личности [15]. Первой сферой, где реализуются потребности человека, является 1) ближайшее семейное окружение; далее — 2) контактная (малая) группа, в рамках которой непосредственно действует индивид; 3) более широкая сфера деятельности, связанная с трудом, досугом, бытом; 4) сфера деятельности, понимаемая как определенная социально-классовая структура, в которую индивид включается через освоение идеологических и культурных ценностей общества. Таким образом, выявляются четыре уровня потребностей соответственно тому, в каких сферах деятельности они находят свое удовлетворение.

Большинство ученых едины в мнении о том, что сторонами, участвующими в процессе социально-психологической адаптации, выступают индивид (или группа) и социальное окружение. Отвечая на вопрос, какая же из этих сторон является ведущей, исследователи все больше склоняются к выбору ответа о ведущей роли адаптирующейся системы (будь то отдельный индивид или группа людей), которая, обладая свойствами самодвижения и саморегуляции, способна создавать механизмы и модели активного изменения и даже преобразования среды обитания. То есть в ходе социально-психологической адаптации осуществляется не только приспособление индивида к новым социальным условиям, но и реализация его потребностей, интересов и стремлений; личность входит в новое социальное окружение, становится его полноправным членом, самоутверждается и развивает свою индивидуальность. В результате социально-психологической адаптации формируются социальные качества общения, поведения и предметной деятельности, принятые в обществе, благодаря которым личность реализует свои стремления, потребности, интересы и может самоопределиваться [14].

Встает вопрос об организации психологической помощи и поддержки определенной категории граждан. Для этого необходимо иметь четкие критерии диагностики уровня развития социально-психологической адаптации. До сих пор исследователи изучают лишь отдельные ее элементы [9].

Огромное количество критериев отражает объективную сложность и неоднозначность явления адаптации, затрагивающей целостную личность во всем богатстве ее связей с социальным окружением. Это является причиной методических затруднений в прикладных исследованиях на этапе определения показателей адаптированности. Одним из

способов преодоления указанных трудностей является выделение ведущих показателей адаптированности по сравнению с другими. Сегодня в науке не существует единых показателей (критериев) адаптированности [15].

По мнению Дюргейма, счастье и благополучие личности зависят от состояния общества, оно тем больше, чем упорядочена общественная жизнь и, следовательно, тем более гарантируются права и свободы индивида [17].

В настоящее время не существует достаточно обоснованной желаемой адаптационной модели на разных этапах жизненного цикла. Понятие адаптации рассматривается, преимущественно, с позиции приспособления индивида к условиям социальной среды, без учета его возможностей создания и преобразования этой среды, с одной стороны, и границ его возможностей, с другой. Кроме того, адаптация не изучается в контексте личностных смыслов индивида, умения их выбрать и трансформировать в зависимости от внешних условий и внутренних психологических изменений, в том числе связанных с прохождением разных этапов жизненного цикла. Личностная активность в процессе адаптации рассматривается редко, а если и рассматривается, то только как активность во внешнем пространстве социокультурной среды, а не как активность во внутреннем пространстве определения личностных возможностей, целей и задач. Однако без согласования обоих этих аспектов, без сознательно выбранных смыслов и направлений деятельности внешняя активность вырождается в суету и не приносит индивиду удовлетворенности от его жизнедеятельности [3].

Т. О. Парщина разработала многоуровневую структурную модель социально-психологической адаптации личности на основе анализа специализированной литературы, которая предполагает пять уровней:

- первый уровень социально-психологической адаптации диспозиционной системы составляет адаптационный потенциал личности;
- второй уровень диспозиционной системы составляют простые бытовые ситуации (режим дня, выполнение повседневных домашних обязанностей), повторяющихся изо дня в день настолько часто, что их выполнение достигло уровня автоматизма или «элементарной фиксированной установки», понимаемой как целостное динамическое состояние субъекта — готовности к определенной активности; оно обуславливается двумя факторами: потребностью субъекта и соответствующей

объективной ситуацией; этот уровень регулирует поведенческий акт личности и является неосознаваемым;

- третий уровень диспозиционной системы включает социальные фиксированные установки (аттитюды); ему соответствуют диспозиции, формирующиеся на основе потребности человека в общении, осуществляемом в малой группе, и регулирующие этот уровень диспозиции поступки личности;

- четвертый уровень диспозиционной системы составляют базовые социальные установки, формирующиеся в тех сферах деятельности, где личность удовлетворяет свою потребность в активности, проявляемой как конкретная работа, область досуга и т. д.;

- пятый уровень диспозиционной системы — ценностные ориентации личности, регулирующие ее поведение и деятельность в наиболее значимых ситуациях социальной активности [9].

Проблема, которую поднимает Л. А. Беляева, актуальна не только для России, но и для всех стран бывшего СССР. Адаптация населения проходит в условиях крутой ломки институциональной системы общества и вытеснения норм и ценностей, существовавших на протяжении жизни нескольких поколений. Для эмпирической верификации состояния адаптации могут использоваться оценки материального положения, социального самочувствия, степени свободы и уверенности в будущем и т. д.

Вызывают особый интерес результаты исследования, в котором адаптация интерпретируется как процесс и результат приспособления человека к экономическим и организационным изменениям в ходе рыночных преобразований в России. Эмпирической базой анализа послужили материалы всероссийского опроса, проведенного в июне 1998 г. среди массовых групп (исключая элитную страту и низы общества — бомжей, нищих и пр.). Из массива респондентов были сформированы три группы, условно они были названы «преуспевающие», «адаптированные» и «выживающие».

Оказалось, что возраст оказывает заметное влияние на уровень адаптации: лица в активном трудовом возрасте — 25–54 лет — составляют 77 % среди «преуспевающих», 58 % — среди «адаптированных» и только 54 % — среди «выживающих». Одну треть «выживающих» составляют лица 60 лет и старше. В группе «выживающие» большинство составляют женщины и лица старших возрастных групп. Социальный потенциал — уровень образования и профессиональной подготов-

ки — существенно ниже, чем у «преуспевающих», распределение по типам населенных пунктов — более равномерное [2].

Как отмечают многие исследователи, если механизмы адаптации и социализации детского и юношеского возраста изучены довольно хорошо, то периоды среднего и позднего возраста — совсем мало.

Особое значение в исследовании механизмов адаптации и социализации на современном этапе приобретает выделение возрастных периодов старости или пенсионного возраста. Это связано с тем, что данный возрастной период довольно долгий по продолжительности и характеризуется совершенно разными физическими, психологическими возможностями и потребностями в адаптации. Многие американские демографы и социологи выделяют четыре периода старости: предстарческий — 60–70 лет; старческий — 70–80 лет; позднестарческий — 80–90 лет; дряхлость, или сенильность, — после 90 лет [16].

Особое важное место в жизни каждого человека занимает выход на пенсию, который считается нормативным кризисом и в большинстве случаев сопровождается стрессом и переменой образа жизни. Для того, чтобы пенсионный кризис протекал легче, необходимо заранее готовиться к переходу на пенсию, причем не в последние месяцы, а за несколько лет. Подготовка заключается в том, чтобы будущий пенсионер представил себе как можно больше аспектов своей жизни на пенсии, прежде всего те виды деятельности, которыми он намерен заниматься, и материальные ресурсы, которыми он может располагать [3].

Мировой опыт развития социальной политики показывает, что категориальный подход к оказанию социальной помощи или предоставлению услуг является неэффективным, так как душевой доход пенсионеров и их семей, помощь со стороны родственников не одинакова, следовательно, и нуждаемость в поддержке со стороны государства различна.

В отличие от трудоспособного населения, социальная поддержка пожилых носит более длительный характер и не вполне соответствует принципу возвратности финансовых средств. Однако должен быть выработан рациональный подход к оказанию помощи данной категории.

Более целесообразным представляется адресный подход, основанный на учете двух важнейших критериев, являющимися базовыми для определения конкретных видов помощи и поддержки в

большинстве стран мира: это душевой доход пожилого человека и нуждаемость его в конкретном виде поддержки с учетом экономических возможностей социума.

Наиболее универсальными и перспективными системообразующими показателями социальной поддержки пожилых людей являются показатели, так или иначе связанные с потребностями данной категории. Деятельность по удовлетворению данных потребностей является основой социальной поддержки.

Формы социальной поддержки могут быть разными, в первую очередь, это социально-психологические механизмы компенсации разных коммуникативных и эмоциональных расстройств, связанных с потерей социального статуса, социальные механизмы удовлетворения потребности в принадлежности, признании, самореализации, поддержка в материальной форме, оказание услуг.

Каждая из стадий жизни человека имеет свои институты социализации (дошкольные учреждения, школа, университет, трудовой коллектив и др.), выполняющие роль передачи социально-позитивного опыта. Послетрудовая стадия социализации не имеет своего института.

В нашей стране социальная политика не предполагает наличие послетрудовой стадии социализации. Здесь в условиях рыночных отношений мы можем говорить о процессе адаптации пожилых людей к современной обстановке и новому периоду жизни. В связи с этим, актуальным для выработки новых подходов к формированию социальной политики в отношении пожилых является создание новых моделей учреждений, которые смогли бы стать институтами социализации, реализующими адресный подход к оказанию социальных услуг.

Таким образом, степень удовлетворения потребностей пожилых людей можно считать критерием адаптированности.

## Литература

1. Бакаев В.А. Система социализации как оружие цивилизации // *Философия образования*. 2006. № 3. С. 19–22.
2. Беляева Л.А. Стратегии выживания, адаптации, преуспевания // *Социол. исследования*. 2001. № 6. С. 44–53.
3. Вольнская Л.Б. Социокультурная и личностная адаптация человека на различных стадиях жизненного цикла. М.: МПИСИ, 2012.
4. Зотова О.И. Методология и методы социальной психологии. М.: Наука, 1977.
5. Карако П. С. Новейший философский словарь. Минск: Изд-во В.М. Скакун, 1998.
6. Кузнецов П. С. Концепция социальной адаптации. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2000.
7. Лукашенко Д.В. Механизм адаптации личности социальной средой // *Alma Mater*. 2011. № 9. С. 47–51.
8. Ольшанский Д.В. Философский энциклопедический словарь. М.: Сов. энциклопедия, 1989.
9. Паршина Т.О. Структурная модель социально-психологической адаптации человека // *Социол. исследования*. 2008. № 8. С. 100–106.
10. Реан А.А., Кудашев А.Р., Баранов А.А. Психология адаптации личности: Анализ. Теория. Практика. СПб.: прайм-ЕВРОЗНАК, 2006.
11. Розум С.И. Психология социализации и социальной адаптации человека. СПб.: Речь, 2006.
12. Рубчевский К.В. Социализация личности: интериоризация и социальная адаптация // *Общественные науки и современность*. 2003. № 3. С. 147–151.
13. Шибутани Т. Социальная психология (пер. с англ.). М.: Прогресс, 1969.
14. Шмакова А.Д. Проблема определения содержания понятия адаптации // *Философия образования*. 2007. № 1. С. 227–233.
15. Ядов В.А. Методологические проблемы социальной психологии. М.: Наука, 1975.
16. Burnside I.M. The later decades of life: Research and reflections. N. Y.: McGraw-Hill, 1980.
17. Durkheim E.L. Individualisme et les intellectuels // *Rev. Bleue*. Ser. 4. 1898. Vol. 10. P. 68.
18. *Encyclopedia of Psychology*. New York: Herder And Herder, 1972.
19. Philips L. Human adaptation and his failures. New York: N-Y&London, 1968.

Adv. geront. 2014. Vol.27. №1. P. 190–194

Z. S. Tezekbayeva, L. T. Nurkatova

### THEORETICAL ASPECTS OF THE ELDERLY PEOPLE'S ADAPTATION TO SOCIAL REALITY CONDITIONS

Academy of public administration under the President of the Republic of Kazakhstan,  
33 ul. Abaya, Astana 010000, Kazakhstan; e-mail: z\_tezekbaeva@mail.ru

The article deals with various opinions of scientists concerning the «adaptation» concept and the need to determine clear criteria for diagnostics of the development level of social and psychological adaptation. At present, there is no reasonably sufficient desirable adaptation model at various life-cycle stages. The degree of satisfaction of the needs of the elderly people can be considered as an adjustment criterion.

**Key words:** adaptation, social adaptation, adjustment, socialization, elderly people

## II РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, СТАРЕНИЕ И РАК»\*

17–19 октября 2013 г. в Петрозаводске на базе Петрозаводского государственного университета состоялся II Российский симпозиум с международным участием «Световой режим, старение и рак», в организации которого приняли участие Геронтологическое общество РАН, Северо-Западное отделение РАМН, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Петрозаводский государственный университет, Институт биологии Карельского НЦ РАН, Министерство здравоохранения и социального развития Республики Карелия.

В оргкомитет симпозиума поступило более 40 статей, вошедших в сборник материалов. Он размещен в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и включен в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) по адресу <http://elibrary.ru/item.asp?id=20266624>. В программу симпозиума было включено 6 пленарных, 35 секционных докладов и дискуссионный круглый стол. Более 20 докладов было представлено на стендовой сессии. В работе симпозиума приняли участие ведущие российские специалисты, а также практические врачи.

Поздравления в адрес участников прозвучали от В. С. Сюнева — проректора ПетрГУ по учебной работе; В. Н. Анисимова — председателя симпозиума, чл.-кор. РАН, проф., докт. мед. наук, президента Геронтологического общества РАН, руководителя Отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова; А. Т. Балашова — декана медицинского факультета ПетрГУ.

Доклады, представленные на симпозиуме, были посвящены изучению фундаментальных механизмов старения, предпосылок формирования возрастной патологии, профилактике ускоренного старения, научному поиску геропротекторных средств.

Уже пленарная сессия показала, что не только специфический световой режим Севера влияет на развитие злокачественных новообразований, но этому способствует и световое загрязнение, которое усиливается не только в городах, но и в сельских

населенных пунктах в связи с приходом туда «благ цивилизации». Так, широкий резонанс и оживленную дискуссию вызвал доклад В. Н. Анисимова «Световой десинхроноз, старение и рак: состояние проблемы», в котором подробно проанализированы причины, вызывающие увеличение количества злокачественных новообразований и ускоренного старения, роль в этих процессах эпифизарного мелатонина, а также способы профилактики нежелательных последствий. Автором доклада были также подробно рассмотрены применяющиеся экспериментальные модели изучаемого явления и возможность экстраполяции полученных результатов на человека. Большой интерес аудитории вызвал доклад И. А. Виноградовой «Естественное освещение в условиях Севера — вдохновитель поэтов и раковых клеток», в котором были представлены материалы экспериментов на крысах, сохранившихся при измененных световых режимах. Оказалось, что воспеваемые поэтами белые ночи не столь безобидны для нашего здоровья, а у крыс, рожденных в весенний сезон, когда происходит постепенное увеличение светового дня вплоть до полного отсутствия темновой фазы во время прогрессивного роста, приводит к более раннему появлению опухолей, тогда как режим естественного освещения у крыс «осеннего сезона» замедляет время обнаружения первой опухоли, но не уменьшает, а даже увеличивает количество обнаруженных новообразований.

Клинические доклады были представлены несколькими участниками. Так, А. А. Дударев в докладе «Рак у коренного и пришлого населения Чукотки» показал, что, наряду со специфическими факторами, провоцирующими канцерогенез среди проживающих здесь жителей, световой фактор вносит существенный вклад в этот процесс. То, к чему приводит укрупнение часовых поясов и игнорирование специфики биологических ритмов человека на Севере, было продемонстрировано в докладе «Солнечные, социальные и биологические часы: возможна ли синхронизация?» М. Ф. Борисенкова из Института физиологии Коми научного центра

\* Проведение симпозиума осуществлено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-04-06106) и Программы стратегического развития 2012–2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве европейского Севера: стратегия инновационного развития».

УрО РАН (Сыктывкар). Причем способность адаптироваться к разным нововведениям чиновников, связанным с манипуляцией временем, у людей с поздним хронотипом («совы») значительно ниже, чем у людей с ранним («жаворонки»). На вопрос журналистов о необходимости ввода зимнего времени автор однозначно дал положительный ответ, а вот укрупнение часовых поясов, по его мнению, с точки зрения биологии приносит только вред. О видовых и экологических особенностях реагирования млекопитающих на измененные световые режимы и экзогенный мелатонин рассказал в своем докладе В. А. Илюха (Институт биологии КарНЦ РАН, Петрозаводск). Вместе с тем, дозированные нагрузки света способны улучшать физиологическое состояние человека, о чем рассказала в докладе «Полихроматическое видимое и инфракрасное излучение, близкое к солнечному (480–3400 нм): широкий спектр позитивных функциональных эффектов и противоопухолевый потенциал» Н. А. Жеваго из Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). С яркими докладами выступили преподаватели кафедры семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Петрозаводского государственного университета — Н. В. Доршакова, Т. А. Карапетян и К. А. Никитина. Собранными были представлены собственные исследования, касающиеся особенностей микроэлементного состава крови у пациентов пожилого и преклонного возраста, проживающих в регионе европейского Севера; были приведены соответствующие цифры и данные, указывающие на роль экологических факторов в процессе старения, и сделаны выводы о необходимости изучения формирования патологии на северных территориях.

На трех секциях «Световой режим и обмен веществ», «Роль света в процессах старения» и «Роль света в онкогенезе» обсуждались как теоретические, так и прикладные вопросы влияния специфических световых режимов на человека и животных. На секциях были представлены доклады, касающиеся влияния световых режимов на системы различного уровня — от генов до целого организма. Показано, что, независимо от модельной системы, нарушенный световой режим приводит к ослаблению иммунной функции, нарушению работы антиоксидантной системы, скорости полового созревания и, как результат, к преждевременному старению и усилению канцерогенеза. Детальному анализу физиолого-биохимических механизмов влияния света были посвящены доклады Е. А. Хижкина «Влияние светового режима в

период беременности и постнатального онтогенеза на морфофункциональные особенности лейкоцитов крови крыс», Т. Н. Ильиной «Световой режим в пренатальный и постнатальный периоды: влияние на антиоксидантную систему и половое созревание», А. В. Морозова «Влияние светового режима в пре- и постнатальном онтогенезе на возрастные изменения активности антиоксидантных ферментов в органах крыс», Н. Н. Тютюнника «Возрастные изменения ферментного спектра пищеварительного тракта у крыс при различных световых режимах» из Института биологии КарНЦ РАН. Доклад А. Р. Унжакова и соавт. содержал интересные данные об изменении изоферментного спектра лактатдегидрогеназы гомогенатов органов крыс под влиянием измененного светом уровня гормонов эпифиза. В докладе А. И. Горанского было продемонстрировано, что в условиях сезонного колебания освещенности на европейском Севере у млекопитающих изменяется даже водно-солевой обмен и функции почек. Результаты исследования влияния хронического дефицита мелатонина в организме на гормональную активность желез внутренней секреции были представлены в докладе Л. А. Бондаренко (Институт проблем эндокринной патологии НАМН Украины, Харьков). В условиях круглосуточного освещения у молодых кроликов оценивали гормональную активность эпифиза по показателям концентрации мелатонина в крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях постоянного освещения у животных со временем развивался синдром гипопинеализма, на фоне которого отмечали признаки развития атеросклеротического процесса и ХСН.

Разные аспекты влияния светового загрязнения на крыс были освещены в явившихся логическим продолжением доклада И. А. Виноградовой — докладах Т. А. Лотош «Постоянное освещение как фактор преждевременного старения. Роль начала воздействия», Ю. П. Матвеевой «Продолжительность жизни крыс-самок в условиях циркумполярного региона в зависимости от сезона рождения», Т. Н. Хилкова «Влияние нарушений световых режимов в антенатальный и постнатальный периоды на продолжительность жизни самцов и самок крыс» и В. Д. Юнаш «Влияние синтетического пептида эпифиза на заболеваемость и смертность от опухолей и других причин у самцов крыс в условиях различных световых режимов» из Петрозаводского государственного университета. Оказалось, что на эффекты, вызываемые светом, могут оказывать влияние разные факторы, например возраст или время воздействия. И даже постоянное освещение, столь не-

благоприятно воздействующее на крыс, если его применять в раннем возрасте, может оказывать совершенно противоположный эффект у животных, половая функция которых угасает. Показано участие мелатонинергической системы организма в механизмах адаптации к разным факторам среды (доклады И.И. Заморского и И.Ю. Соповой из Буковинского государственного медицинского университета, Украина). Особый интерес у участников вызвали доклады «Продолжительность жизни и долголетие музыкантов различных жанров» Г.М. Жаринова из Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербург) и «Опыт преподавания геронтологии студентам психологам и специалистам по социальной работе» С.В. Горанской из Петрозаводского государственного университета.

Ряд докладов был посвящен расшифровке тонких механизмов канцерогенеза и влиянию на него измененных световых режимов. Так, И.Г. Попович в своем докладе продемонстрировала, что постоянное освещение ускоряет старение и стимулирует спонтанный канцерогенез у самок-мышей линии 129/Sv, причем оно может играть важную роль не только в развитии спонтанных новообразований молочных желез, но также широкого спектра опухолей разной локализации. Роли экспрессии основных циркадианных генов в опухолевой и здоровой тканях у мышей линии *Her2/Neu* был посвящен доклад С.Н. Коломейчука. Завершающий секционный доклад А.В. Корневского был посвящен суточным ритмам биогенных аминов в гипоталамусе самок крыс в экспериментальной модели преждевременного старения репродуктивной функции, вызванного введением канцерогена 1,2-диметилгидразина, и их коррекция мелатонином и пептидными препаратами пинеальной железы.

Интересные доклады прикладных исследований человека и патологии, ассоциированной с проживанием на северных территориях, представили карельские ученые из Петрозаводского государственного университета. В частности, о влиянии годового цикла на нейромышечный статус человека и о нелинейных свойствах ЭМГ-сигнала при здоровом старении и паркинсонизме было изложено в сообщениях А.Ю. Мейгала и А.М. Потеминной; а о том, что иммунные расстройства при злокачественных заболеваниях имеют сложный комбинированный характер, а злокачественные клетки вырабатывают факторы, значительно усиливающие иммунную недостаточность, и поэтому иммуномодулирующая терапия является важным этапом комплексного лечения неоплазий шейки матки — в докладе О.В. Курмышкиной.

Круглый стол «Мелатонин в регуляции функций организма» показал, что, несмотря на более чем 50-летнее изучение мелатонина, остается еще много вопросов, касающихся не только его функций, но даже таких, казалось бы, хорошо изученных процессов, как суточная секреция пинеального мелатонина. Участники поделились своими взглядами на проблему, состоялась активная дискуссия. Выступившие в дискуссии указали на актуальные и наиболее животрепещущие, требующие изучения вопросы, связанные как с функцией мелатонина в организме, так и с применением его препаратов в практической медицине.

На симпозиуме в качестве слушателей присутствовали студенты медицинского и эколого-биологического факультетов Петрозаводского государственного университета и практикующие врачи. Они также представили стендовые доклады по результатам собственных экспериментальных исследований. Участники высказали мнение, что основная цель симпозиума, заявленная организаторами как предоставление возможности публичного выступления и широкого обсуждения результатов работ, координация деятельности исследователей в области геронтологии, онкологии, физиологии и экологии, содействие в повышении их научного и профессионального уровня, интеграция результатов исследований в практическое здравоохранение, была достигнута на этом научном мероприятии. Слушатели и участники также поблагодарили оргкомитет, возглавляемый чл.-кор. РАН В.Н. Анисимовым, за хорошую организацию симпозиума. Одним из пожеланий участников симпозиума было более широкое освещение новых сведений, прозвучавших в докладах, в средствах массовой информации, а также необходимость издания научно-популярных просветительских материалов для практики.

По основным темам симпозиума на ближайшие годы запланированы совместные исследования лаборатории геронтологии НИИ онкологии МЗ РФ им. Н.Н. Петрова с сотрудниками Петрозаводского государственного университета и Института биологии КарНЦ РАН.

По результатам конкурса среди молодых участников были выявлены три победителя — Ю.С. Джос из Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова; Ю.П. Матвеева из Петрозаводского государственного университета; Г.В. Моргунова из Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, получившие дипломы и ценные призы.

*В.А. Илюха, И.А. Виноградова*

# **КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2014 г.**

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2014 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего работу на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в выполнении работы (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2014 г. на имя президента Общества по адресу:

**197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,  
ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова –  
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».**

**Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2015 г.**