

2014 • ТОМ 27, № 4

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2014
Том 27
Vol. 27

Успехи GERONTOLOGII

Advances in Gerontology

Молекулярные и физиологические
механизмы старения

Факторы окружающей среды
и старение

Диагностика, клиническая картина
и лечение заболеваний у пожилых

Проблемы геронтостоматологии

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



Russian Academy of Sciences
Division of Physiological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 7, № 4

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Secretary
V. S. Baranov (St. Petersburg)
Yu. P. Nikitin (Novosibirsk)
A. D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A. M. Olovnikov (Moscow)
I. G. Popovich (St. Petersburg)

Editorial Advisory Board:

A. L. Azin	(Yoshkar-Ola)	I. M. Kvetnoy	(St. Petersburg)
A. V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	A. V. Lysenko	(Rostov-on-Don)
A. L. Ariev	(St. Petersburg)	A. I. Martynov	(Moscow)
V. V. Bezrukov	(Kiev, Ukraine)	O. N. Mikhailova	(St. Petersburg)
V. V. Benberin	(Astana, Kazakhstan)	V. S. Myakotnikh	(Ekaterinburg)
M. Davidovich	(Beograd, Serbia)	M. A. Paltsev	(Moscow)
M. I. Davydov	(Moscow)	K. I. Praschayeu	(Belgorod)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
A. N. Il'tnitksy	(Polotsk, Blarus)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
V. T. Ivanov	(Moscow)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
N. N. Kipshidze	(Tbilisi, Georgia)	J. Troisi	(Valetta, Malta)
T. B. L. Kirkwood	(Newcastle, U. K.)	J. Vijg	(San Antonio, USA)
N. G. Kolosova	(Novosibirsk)	I. A. Vinogradova	(Petrozavodsk)
V. K. Koltover	(Chernogolovka)	P. A. Vorobiev	(Moscow)
O. V. Korkushko	(Kiev, Ukraine)	R. Weindruch	(Madison, USA)
E. A. Korneva	(St. Petersburg)	T. von Zglinicki	(Newcastle, U. K.)
G. P. Kotelnikov	(Samara)	E. G. Zotkin	(St. Petersburg)
A. V. Kulikov	(Pushchino)	A. I. Yashin	(Durham, USA)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

St. PETERSBURG • 2014

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 27, № 4

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	Г. П. Котельников	(Самара)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. В. Куликов	(Пушино)
Р. Вейндрук	(Мэдисон, США)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	А. И. Мартынов	(Москва)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
П. А. Воробьёв	(Москва)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
Н. К. Горшунова	(Курск)	М. А. Пальцев	(Москва)
М. Давидович	(Белград, Сербия)	К. И. Прощаев	(Белгород)
М. И. Давыдов	(Москва)	С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
Т. Фон Зглиницкий	(Ньюкасл, Великобритания)	Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)	А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
В. Т. Иванов	(Москва)	В. П. Скулачёв	(Москва)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)	Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троици	(Валетта, Мальта)
Н. Н. Кипшидзе	(Тбилиси, Грузия)	К. Франчески	(Болонья, Италия)
Т. Б. Л. Кирквуд	(Ньюкасл, Великобритания)	А. Н. Хохлов	(Москва)
Н. Г. Колосова	(Новосибирск)	А. И. Яшин	(Северная Каролина, США)

Выходит с 1997 г.

Индексируется Index Medicus / MEDLINE, Index Copernicus и SCOPUS

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2014. Т. 27. № 4. 194 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 30.05.2014 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 24,25.

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>Хамдаллах А., Давыдов В.В.</i> Активность ферментов катаболизма альдегидов в митохондриях бедренной мышцы крыс разного возраста и ее модуляция при стрессе</p>	607	<p><i>Hamdallah A., Davydov V.V.</i> Activity of the enzymes which take part in aldehyde catabolism in mitochondrion of skeletal muscle of different ages rats and its modulation during stress</p>
<p><i>Мякотных В.С., Березина Д.А., Боровкова Т.А., Гаврилов И.В.</i> Сравнительная биохимия процесса старения мужчин и женщин</p>	612	<p><i>Myakotnykh V.S., Berezina D.A., Borovkova T.A., Gavrilov I.V.</i> Comparative biochemistry of process of ageing in men and women</p>
<p><i>Ишунина Т.А.</i> Размеры пластинчатого комплекса в нейронах переднебазального мозга и гипоталамуса человека в разных возрастных группах</p>	621	<p><i>Ishunina T.A.</i> Lamellar complex changes in the human basal forebrain and hypothalamic nuclei neurons in different age groups</p>
<p><i>Бондаренко Л.А., Горбач Т.В., Козак В.А.</i> Роль изменения суточных ритмов концентрации адреналина и норадреналина в крови в механизме ускоренного старения при гипопинеализме, индуцированном длительным круглосуточным освещением</p>	625	<p><i>Bondarenko L.A., Gorbach T.V., Kozak V.A.</i> Role of the change of daily rhythms of adrenaline and noradrenaline concentration in blood in the mechanism of accelerated aging in hypopinealim induced by a long period of day and night lighting</p>
<p><i>Вишнякова Х.С., Веткова Л.Г., Алипер А.М., Жаворонков А.А., Снежкина А.В., Кудрявцева А.В., Попов К.В., Егоров Е.Е.</i> Действие средства для стимуляции роста волос направлено, вероятно, против старения волосных фолликулов: эксперименты на мышах и транскриптомный анализ</p>	631	<p><i>Vishnyakova K.S., Vetkova L.G., Aliper A.M., Zhavoronkov A.A., Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Popov K.V., Yegorov Y.E.</i> Preparation stimulating hair growth possibly acts by inhibiting hair follicle ageing: experiments on mice and transcriptome analysis</p>
<p><i>Румянцева Ю.В., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г.</i> Развитие в онтогенезе преждевременно стареющих крыс OXYS катаракты — базового признака их селекции</p>	637	<p><i>Rumyantseva Yu.V., Fursova A.Z., Kolosova N.G.</i> Development of cataract in the ontogeny of senescence-accelerated OXYS rats — the basic selection trait of this strain</p>
<p><i>Оленская Т.Л., Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Султанова С.С., Поляков В.И., Брянцева О.В., Полев А.В.</i> Применение диагностических шкал у находящихся на надомном обслуживании больных с сердечно-сосудистой патологией с позиций гериатрических синдромов</p>	645	<p><i>Alenskaya T.L., Prashchayeu K.I., Ilnitski A.N., Krivetskij V.V., Sultanova S.S., Poliakov V.I., Brjanceva O.V., Polev A.V.</i> Assessment of diagnostic scales in cardiovascular patients being at home social service from the position of geriatric syndromes</p>
<p><i>Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С., Полякова В.О., Дурнова А.О., Ничик Т.Е., Кветной И.М., Дьяконов М.М., Якуцени П.П.</i> Трипептиды замедляют процесс старения в культурах клеток почек</p>	651	<p><i>Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Polyakova V.O., Durnova A.O., Nitchik T.E., Kvetnoy I.M., Dyakonov M.M., Yakutseni P.P.</i> Tripeptides slow down ageing process in renal cell culture</p>
<p><i>Янова О.А., Медведев Д.С., Линькова Н.С., Трифонов Н.И., Дьяконов М.М.</i> Молекулярные механизмы сочетанного действия крайневисокочастотной и инфракрасной терапии у пациентов разных возрастных групп с хроническим пародонтитом</p>	657	<p><i>Yanova O.A., Medvedev D.S., Linkova N.S., Trifonov N.I., Dyakonov M.M.</i> Molecular mechanisms of combine extremely radiofrequency and infrared therapy in various age patients with chonic parodontitis</p>
<p><i>Гончарова Н.Д., Иванова Л.Г., Оганян Т.Э., Венгерин А.А., Хавинсон В.Х.</i> Влияние тетрапептида Панкрагена на эндокринную функцию поджелудочной железы у старых обезьян</p>	662	<p><i>Goncharova N.D., Ivanova L.G., Oganyan T.E., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh.</i> Impact of tetrapeptide Pancragen on endocrine function of the pancreas in old monkeys</p>
<p><i>Кэрэуш Я.В., Депутат И.С., Грибанов А.В.</i> Поведенческое реагирование в стохастической среде у женщин пожилого возраста</p>	668	<p><i>Kereush Y.V., Deputat I.S., Gribanov A.V.</i> Behavioral response of older women in a stochastic environment</p>

- | | | |
|--|-----|--|
| <p>Яскевич Р. А., Хамнагадаев И. И., Деревянных Е. В.,
 <u>Поликарпов Л. С.</u>, Гоголашвили Н. Г., Таптыгина Е. В.
 Тревожно-депрессивные расстройства
 у пожилых мигрантов Крайнего Севера
 в период реадaptации к новым климатическим условиям</p> | 672 | <p><i>Yaskevich R.A., Khamnagadaev I.I., Derevyannikh E.V.,
 <u>Polikarpov L.S.</u>, Gogolashvili N.G., Tapygina E.V.</i>
 Anxiety-depressive disorders in elderly migrants
 of the Far North in the period of re-adaptation
 to new climatic conditions</p> |
| <p>Мороз И. Н.
 Физический и психологический компоненты
 здоровья пожилых и их удовлетворенность
 оказанием медико-социальной помощи</p> | 678 | <p><i>Moroz I.N.</i>
 Physical and psychological health components
 of elderly and old people and their satisfaction
 with medical and social care</p> |
| <p>Смольников А. В., Козлов К. Л., Качесов Э. Ю.,
 Тишко В. В., Олексюк И. Б.
 Особенности эндоваскулярной реваскуляризации
 каротидного бассейна у пациентов
 пожилого и старческого возраста: предикторы
 неблагоприятных исходов (обзор литературы)</p> | 683 | <p><i>Smolnikov A.V., Kozlov K.L., Kachesov E.Yu.,
 Tishko V.V., Oleksyuk I.B.</i>
 Features of carotid stenting in elderly:
 predictors of adverse outcomes (review of literature)</p> |
| <p>Стародубцева И. А.
 Распространенность вторичного остеоартроза
 у больных ревматоидным артритом
 и факторы риска его прогрессирования</p> | 693 | <p><i>Starodubtseva I.A.</i>
 Prevalence of secondary osteoarthritis in patients
 with rheumatoid arthritis and risk factors for its progression</p> |
| <p>Чалисова Н. И., Линькова Н. С., Жекалов А. Н.,
 Орлова А. О., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х.
 Короткие пептиды стимулируют клеточную регенерацию
 в коже при старении</p> | 699 | <p><i>Chalisova N.I., Linkova N.S., Zhekalov A.N.,
 Orlova A.O., Ryzhak G.A., Khavinson V.Kh.</i>
 Short peptides stimulate skin cell regeneration during ageing</p> |
| <p>Хорошинина Л. П., Турьева Л. В., Глотов О. С.,
 Полякова И. В., Баранов В. С.
 Частота некоторых заболеваний и состояний
 у гериатрических пациентов с ишемической
 болезнью сердца и различными генотипами гена
 транскрипционного фактора 7 подобного фактору 2</p> | 704 | <p><i>Khoroshinina L.P., Tureva L.V., Glotov O.S.,
 Polyakova I.V., Baranov V.S.</i>
 Frequency of some diseases and conditions
 in geriatric patients with coronary heart disease
 and various genotypes of a gene of a transcription factor 7
 similar to a factor 2</p> |
| <p>Федорец В. Н., Абрамов Е. А., Бартош-Зелёная С. Ю.,
 Найден Т. В.
 Структурно-функциональные изменения экстра-
 и интракраниальных артерий у больных
 пожилого возраста разных этнических групп
 с ишемической болезнью сердца</p> | 710 | <p><i>Fedorets V.N., Abramov E.A., Bartosh-Zelenaya S.J.,
 Naiden T.V.</i>
 Structural and functional changes of extra-
 and intracranial arteries in elderly patients
 of different ethnic groups with ischemic heart disease</p> |
| <p>Шишкевич А. Н., Кравчук В. Н., Козлов К. Л.,
 Олексюк И. Б., Михайлов С. С., Хубулава Г. Г.
 Рентгенэндоваскулярное лечение бифуркационных
 поражений коронарных артерий у пациентов
 пожилого и старческого возраста:
 обзор литературы № 2</p> | 716 | <p><i>Shishkevich A.N., Kravchuk V.N., Kozlov K.L.,
 Oleksyuk I.B., Mikhailov S.S., Khubulava G.G.</i>
 Endovascular treatment of bifurcation lesions
 of the coronary arteries in elderly patients:
 a literature review No 2</p> |
| <p>Крулевский В. А.
 Возрастные клиничко-морфологические особенности
 хронического гастрита вирусной
 и бактериальной этиологии</p> | 720 | <p><i>Krulevsky V.A.</i>
 The age aspects of clinical and morphological features
 of chronic gastritis viral and bacterial etiology</p> |
| <p>Рамазанова К. А., Оракова Ф. Х., Инарокова А. М.
 Вегетативная регуляция сердечного ритма
 у пожилых больных с бронхиальной астмой</p> | 727 | <p><i>Ramazanova K.A., Orakova F.H., Inarokova A.M.</i>
 Autonomic regulation of cardiac rhythm in elderly patients
 with bronchial asthma</p> |
| <p>Щербаков Д. Л., Емельянов В. В., Мещанинов В. Н.
 Антиоксидантное действие триптофана и никотиновой
 кислоты в головном мозгу крыс разного возраста
 при иммобилизационном стресс-воздействии</p> | 730 | <p><i>Scherbakov D.L., Yemelyanov V.V., Meshchaninov V.N.</i>
 Tryptofan and nicotinic acid as antioxidants
 in different age rats brain at the immobilization stress</p> |
| <p>Карташова Е. А., Романцов М. Г., Сарвиллина И. В.
 Исследование механизмов эффективности
 лекарственной профилактики Цитофлавином
 старения сердечно-сосудистой системы</p> | 737 | <p><i>Kartashova E.A., Romantsov M.G., Sarvilina I.V.</i>
 The study of the effectiveness of drug prevention
 mechanisms of cardiovascular aging by Cytoflavin</p> |

<i>Румянцева С. А., Силина Е. В., Цукурова Л. А., Ступин В. А., Чичановская Л. В., Назаров М. В., Коваленко А. Л., Кабаева Е. Н.</i> Современные методы коррекции энергетического гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста	746	<i>Rumyantseva S. A., Silina E. V., Tsukurova L. A., Stupin V. A., Chichanovskaya L. V., Nazarov M. V., Kovalenko A. L., Kabaeva E. N.</i> Modern methods of energy homeostasis correction in elderly patients
<i>Явишева Т. М., Щербаков С. Д.</i> Возникновение меланомы и рака у лиц 20–60 лет на фоне нормального количества камбиальных клеток в морфофункциональных зонах	753	<i>Yavisheva T. M., Scherbakov S. D.</i> Melanoma and cancer emergence at persons of 20–60 years against normal quantity of cambial cells in morphofunctional zones
<i>Голованова Л. Е., Бобошко М. Ю., Тахтаева Н. Ю., Жилинская Е. В.</i> Реабилитация при тугоухости у лиц старших возрастных групп	758	<i>Golovanova L. E., Boboshko M. Yu., Takhtaeva N. Yu., Zhilinskaya E. V.</i> Rehabilitation in elderly people with hearing loss
<i>Барсуков А. В., Глуховской Д. В., Зобнина М. П., Мирохина М. А., Дыдышко В. Т., Васильев В. Н., Китышин В. П., Тишко В. В.</i> Гипертрофия левого желудочка как маркер неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у лиц различных возрастных групп	763	<i>Barsukov A. V., Glukhovskoy D. V., Zobnina M. P., Mirokhina M. A., Dydyshko V. T., Vasiliev V. N., Kitzishin V. P., Tishko V. V.</i> Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of various age groups
<i>Арьева Г. Т., Арьев А. Л.</i> Старение и заболевания пародонта (обзор)	771	<i>Arieva G. T., Ariev A. L.</i> Aging and periodontal diseases (Review)
<i>Пихур О. Л., Рыжак Г. А., Иорданишвили А. К., Янковский В. В., Дьяконов М. М.</i> Возрастные и гендерные изменения апатитов твёрдых тканей зуба человека	776	<i>Pikhur O. L., Ryzhak G. A., Iordanishvili A. K., Yankovski V. V., Dyakonov M. M.</i> Age and gender changes of apatites from human hard tooth tissues
<i>Лобейко В. В.</i> Особенности патологии слюнных желез у лиц старших возрастных групп	780	<i>Lobeyko V. V.</i> Features of pathology of the salivary glands in patients of older age groups
<i>Маличенко В. С.</i> Обеспечение безопасности обращения лекарственных средств в современной демографической ситуации	785	<i>Malichenko V. S.</i> Ensuring of safety of the circulation of medicines in the current demographic situation
Авторский указатель к тому 27 (№ 1–4)	788	Authors' index to Vol. 27 (№ 1–4)

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 высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, 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>)

**Обычные аминокислоты,
входящие в состав белков:**

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

А. Хамдаллах¹, В. В. Давыдов²

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ КАТАБОЛИЗМА АЛЬДЕГИДОВ В МИТОХОНДРИЯХ БЕДРЕННОЙ МЫШЦЫ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ЕЕ МОДУЛЯЦИЯ ПРИ СТРЕССЕ

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, 61022 Харьков, пл. Свободы, 6; ² Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, 61153 Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52А; e-mail: vaddavydov@mail.ru

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в митохондриальной фракции бедренной мышцы интактных и иммобилизованных крыс разного возраста. Установлено, что у 12-месячных (взрослых) крыс имеет место высокий базальный уровень НАД-альдегиддегидрогеназной, НАДН-альдегидредуктазной и глутатионтрансферазной активности в митохондриальной фракции бедренной мышцы. При иммобилизационном стрессе у взрослых животных увеличивается активность НАД-альдегиддегидрогеназы. Все это способствует увеличению эффективности утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях скелетной мышцы 12-месячных крыс при стрессе. У старых крыс и животных пубертатного возраста иммобилизация сопровождается возникновением метаболических предпосылок, ведущих к накоплению эндогенных альдегидов в митохондриях, а значит, к повреждению мышечных волокон и усилению проявлений саркопении.

Ключевые слова: катаболизм альдегидов, митохондрии, скелетная мышца, иммобилизационный стресс, старение, саркопения

В процессе индивидуального развития происходит изменение структуры и свойств скелетной мускулатуры. Для позднего онтогенеза характерно возникновение саркопении — состояния, которое сопровождается уменьшением массы мышечной ткани и силы мышечного сокращения [4, 14]. Ее появление при старении — одна из глобальных проблем пожилого населения, так как с ней связано ограничение мобильности человека и возникновение ряда сопутствующих заболеваний, а значит, понижение качества жизни и ускорение наступления смерти [14, 15]. Согласно данным эпидемиологических исследований, проявления саркопении у человека возникают уже после 50 лет, а к 80 годам они в значительной мере выражены более чем у половины пожилых людей [16].

Несмотря на широкое распространение этого состояния, механизмы его патогенеза все еще да-

леки от понимания, что создает трудности в разработке эффективных подходов к ее профилактике и лечению. В настоящее время высказывается мнение о существовании достаточно большого числа факторов, предопределяющих развитие саркопении при старении [5, 9]. Особого упоминания среди них заслуживают оксидативный стресс [6, 10] и дисфункция митохондрий [11, 13]. При этом в качестве своеобразного мессенджера повреждения клетки при оксидативном стрессе и нарушения функции митохондрий выступают накапливающиеся при нем альдегидные продукты свободнорадикального окисления [18]. Образуя аддукты с белками, нуклеиновыми кислотами и аминокислотами, они приводят к появлению характерных для саркопении сдвигов (апоптозу, торможению ответа мышечной ткани на действие анаболических, воспалительным изменениям в мышце и др.) [5, 9, 14].

Принимая во внимание все выше изложенное и учитывая роль митохондрий в формировании оксидативного стресса, можно предположить, что возрастная устойчивость к развитию саркопении во многом зависит от состояния митохондриальной системы катаболизма эндогенных альдегидов, компонентами которой являются альдегиддегидрогеназа (АлДГ), альдегидредуктаза (АлР) и глутатионтрансфераза (ГТ) [1, 8]. Вместе с тем, до настоящего времени их изучению в скелетной мышце не уделялось должного внимания. Не изучены также особенности модуляции активности этих ферментов в условиях стимуляции образования карбонильных продуктов свободнорадикального окисления при так называемом иммобилизационном стрессе [2, 7]. Более того, в литературе встречаются сведения о том, что иммобилизация при старении усугубляет развитие саркопении [6]. Учитывая это, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в митохондриальной

фракции бедренной мышцы интактных и иммобилизованных крыс разного возраста.

Материалы и методы

В работе использовали 50 крыс самцов линии *Wistar*. Животных делили на три возрастные группы: 1-я — 1,5-месячные (крысы в период полового созревания); 2-я — 12-месячные (взрослые половозрелые); 3-я — 24-месячные (старые). Животных каждой возрастной группы, в свою очередь, делили на две подгруппы: 1-я — интактные и 2-я — крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу. Для воспроизведения последнего животных привязывали к неподвижной опоре на 5 ч в день в течение двух дней. Эффективность воспроизведения стресса оценивали по уровню адреналина в крови.

Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом, извлекали бедренную мышцу и немедленно помещали ее в охлажденный 0,9% раствор хлористого натрия. После отмывания от крови кусочки мышечной ткани тщательно измельчали ножницами. Навеску мышечной кашицы смешивали из расчета 1:3 (масса:объем) с солевой средой, содержащей 0,05 М Трис, 0,005 М сульфата магния и 0,001 М ЭДТА (рН 7,4), и гомогенизировали в течение 3 мин в стеклянном гомогенизаторе Поттера—Эльвегейма с тefлоновым пестиком. Гомогенат фильтровали через четыре слоя марли и центрифугировали при 1 000 г в течение 10 мин. Супернатант переносили в чистые пробирки и центрифугировали при 10 000 г в течение 20 мин. Полученный осадок дважды промывали в среде гомогенизации при 10 000 г в течение 20 мин и использовали в качестве митохондриальной фракции. Все процедуры по фракционированию гомогената мышцы проводили при 4–5 °С.

В митохондриальной фракции бедренной мышцы определяли активность НАД-зависимой АлДГ

[3], НАДН-зависимой АлР [17] и ГТ [12]. Содержание белка в пробах определяли по методу О. Лоури. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакетов прикладных программ Excel и SPSS Statistics 17,0 с помощью непараметрического метода Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия между данными считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из данных представленной таблицы видно, что в процессе онтогенеза происходит изменение активности НАД-зависимой АлДГ в митохондриях бедренной мышцы. У крыс 12-месячного возраста она становится в 8 раз выше, чем у 1,5-месячных животных, а у старых крыс — в 3,6 раза меньше, чем у взрослых. При этом активность НАД-зависимой АлДГ у старых животных становится на 123% выше, чем у крыс пубертатного возраста. Аналогичным образом в митохондриальной фракции бедренной мышцы 12-месячных животных активность НАДН-зависимой АлР вдвое выше, чем у 1,5-месячных крыс. У 24-месячных животных она не отличается от таковой 1,5-месячных крыс, но при этом ее величина в 2,5 раза ниже, чем у взрослых. Активность ГТ у животных всех исследованных возрастных групп находится на одинаковом уровне.

Оценивая величину активности исследованных ферментов, можно предположить, что преимущественным путем утилизации эндогенных альдегидов в митохондриях бедренной мышцы является их окисление в альдегиддегидрогеназной реакции. Это в полной мере соответствует существующим представлениям [1, 8]. В процессе онтогенеза происходит модуляция активности НАД(Н)-зависимых АлДГ и АлР, тогда как активность ГТ на протяжении всего периода исследований не изменяется. При этом для взрослых половозрелых крыс ха-

Активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов (нмоль/мг белка·мин) в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс разного возраста в норме и при иммобилизационном стрессе ($M \pm m$; $n=5-6$)

Возраст, мес	Подгруппа	НАД-зависимая АлДГ	НАДН-зависимая АлР	ГТ
1,5	интактные	1,3±0,2	1,7±0,5	1,3±0,1
	иммобилизация	4,2±0,7*	1,0±0,1*	1,5±0,2
12	интактные	**10,4±1,2	**3,5±0,8	1,5±0,1
	иммобилизация	20,9±3,1*	4,7±1,0	1,1±0,1
24	интактные	**2,9±0,4***	1,4±0,3***	1,3±0,3
	иммобилизация	3,2±0,2	1,5±0,4	1,2±0,2

* $p < 0,05$ к интактным 1,5-месячным крысам; ** $p < 0,05$ к интактным крысам той же возрастной группы; *** $p < 0,05$ к интактным 12-месячным крысам

рактерна наиболее высокая активность НАД(Н)-зависимых оксидоредуктаз митохондрий, участвующих в утилизации эндогенных альдегидов. При старении происходит уменьшение ее величины по сравнению с таковой у взрослых животных.

Можно предположить, что возрастные изменения активности исследованных ферментов предопределяют изменение вклада отдельных путей в утилизацию эндогенных альдегидов в митохондриях мышечной ткани. На это указывают соответствующие сдвиги в соотношении активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в митохондриях (рисунок). Из данных рисунка следует, что у 12-месячных крыс значительно возрастает величина индекса соотношения активности АлДГ/АлР в митохондриях по сравнению с его величиной у 1,5-месячных животных. Одновременно у них повышается и величина индекса соотношения активности АлДГ/ГТ и АлР/ГТ. У старых крыс величина аналогичных индексов ниже, чем у взрослых животных, и приближается к таковой у крыс пубертатного возраста.

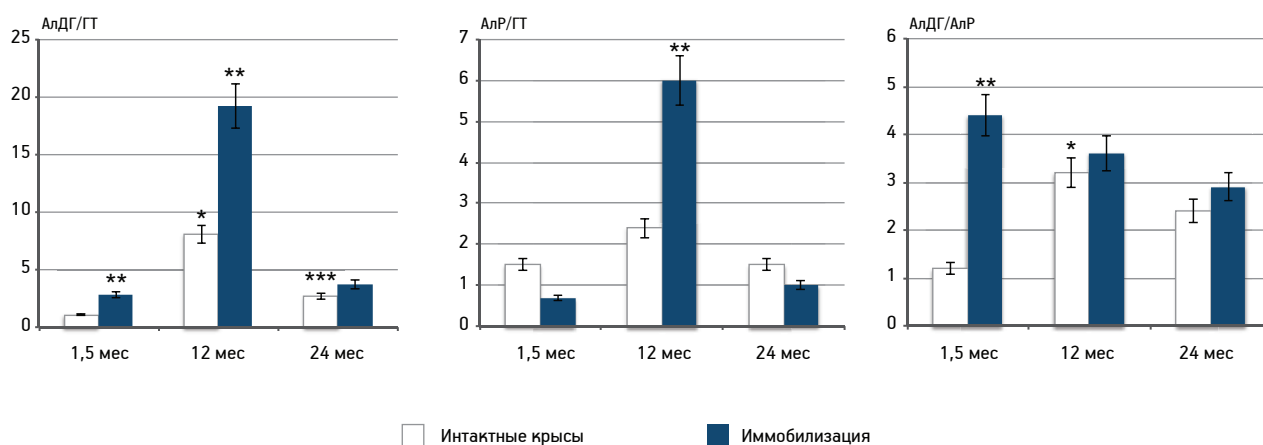
Анализируя представленные данные, можно заметить, что у взрослых половозрелых животных в митохондриях мышц формируются условия для преимущественного использования эндогенных альдегидов в окислительно-восстановительных превращениях и, прежде всего, в процессе их окисления, катализируемых НАД-зависимой АлДГ. Роль ГТ в этом процессе у них незначительна. У старых животных несколько возрастает вклад ГТ в утилизацию альдегидов в митохондриях, хотя в целом у них выявляются сходные со взрослыми животными сдвиги в активности оксидоредуктаз

митохондрий, хотя и значительно менее выраженные.

Изменение вклада разных путей утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях может приобретать особое значение в условиях стимуляции синтеза эндогенных альдегидов в мышечной ткани при стрессе. Учитывая это, далее была исследована активность митохондриальных ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в бедренной мышце крыс, подвергнутых продолжительной иммобилизации.

Проведенные исследования показали, что после продолжительной иммобилизации у 1,5- и 12-месячных крыс происходит повышение активности АлДГ в митохондриальной фракции бедренной мышцы на 223 и 101%, соответственно, по сравнению с исходной величиной. У старых животных подобный сдвиг имеет всего лишь характер слабо выраженной тенденции ($p < 0,05$). Активность АлР в митохондриальной фракции бедренной мышцы иммобилизованных крыс 1,5-месячного возраста уменьшается на 41% по сравнению с исходной величиной. В то же время, активность данного фермента у 12- и 24-месячных животных в условиях иммобилизационного стресса не изменяется. Активность ГТ в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс всех исследованных возрастных групп после иммобилизации остается на исходном уровне.

Полученные результаты указывают на то, что в 1,5- и 12-месячном возрасте при иммобилизационном стрессе в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс происходит адаптивное повышение активности АлДГ, проявлением чего служит выраженное повышение суммарной актив-



Соотношение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в митохондриях бедренной мышцы крыс разного возраста в норме и при иммобилизационном стрессе (по результатам исследований на шести животных в каждой группе).

* $p < 0,05$ к интактным 1,5-месячным животным; ** $p < 0,05$ к интактным крысам той же возрастной группы;

*** $p < 0,05$ к интактным 12-месячным крысам

ности всех исследованных ферментов катаболизма эндогенных альдегидов. Возникновение подобных сдвигов не характерно для старых животных. У крыс пубертатного возраста при этом одновременно происходит уменьшение активности митохондриальной АлР. Можно думать о том, что подобного рода разнонаправленные сдвиги в активности ферментов формируют у 1,5-месячных животных определенное «напряжение» в катаболизме карбонильных продуктов свободнорадикального окисления, интенсивно генерируемых при иммобилизационном стрессе.

Оценка полученных результатов позволяет прийти к заключению, что у взрослых половозрелых животных в условиях стресса формируются метаболические предпосылки для эффективной утилизации эндогенных альдегидов в митохондриях бедренной мышцы. У старых крыс не возникает подобного сдвига со стороны ферментативной активности, что в условиях иммобилизационного стресса приобретает негативные последствия для мышечных клеток. Сходная ситуация, очевидно, формируется и у животных пубертатного возраста ввиду формирования у них разнонаправленных сдвигов в активности АлДГ и АлР в митохондриях.

Следствием возникающей модуляции активности исследованных ферментов в митохондриях может быть обусловленное иммобилизационным стрессом изменение преимущественных путей утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления. Подтверждением того служит изменение величины индексов соотношения активности АлДГ, АлР и ГТ в митохондриях.

Как видно из данных представленного рисунка, у крыс 1,5- и 12-месячного возраста после продолжительной иммобилизации в митохондриальной фракции бедренной мышцы повышается значение индекса АлДГ/ГТ на 164 и 135 %, соответственно, по сравнению с исходной величиной. Одновременно с этим у 1,5-месячных животных возрастает индекс АлДГ/АлР на 259 % по сравнению с его величиной у интактных крыс данного возраста.

Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению, что при иммобилизационном стрессе у 1,5- и 12-месячных крыс в митохондриях бедренной мышцы повышается вклад окислительного пути в утилизацию эндогенных альдегидов, что не характерно для старых животных. Причем у взрослых крыс одновременно существенно понижается роль глутатионтрансферазной реакции в катаболизме эндогенных альдегидов.

Таким образом, у взрослых половозрелых животных на фоне исходно высокой мощности

ферментативной системы утилизации эндогенных альдегидов при иммобилизационном стрессе в митохондриях бедренной мышцы формируются условия для адаптивного повышения скорости утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в окислительном пути. У старых животных, несмотря на сравнительно высокую базальную активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в митохондриях мышечной ткани, при иммобилизационном стрессе не происходит адаптивной модуляции их активности и повышения использования в альдегиддегидрогеназной реакции. В этой связи, в условиях иммобилизационного стресса у них формируются метаболические предпосылки для накопления эндогенных альдегидов в мышце и усиления проявлений саркопении. Сходная ситуация, очевидно, возникает и в пубертатном возрасте. Причиной ее может быть исходно низкий базальный уровень АлДГ и АлР в митохондриях мышечной ткани у крыс этого возраста, а также возникновение у них «напряжения» в процессах катаболизма карбонильных продуктов метаболизма.

Основываясь на результатах проведенных исследований, следует заключить, что для взрослого половозрелого периода характерно эффективное функционирование ферментативной системы утилизации цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях скелетной мышцы. Однако в пубертатном возрасте и при старении возникают предпосылки к нарушению ее функционирования, особенно в условиях продолжительного иммобилизационного стресса. За счет этого у крыс пубертатного возраста повышается чувствительность скелетных мышц к стрессорному повреждению, а у старых животных — к усугублению проявлений саркопении при иммобилизации.

Анализируя вероятные причины формирования возрастных особенностей со стороны базальной активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов и ее модуляции при иммобилизационном стрессе, можно предположить важную роль изменений в изоферментном спектре данных энзимов в митохондриях клеток скелетной мускулатуры в процессе онтогенеза. Их появление, в свою очередь, может быть следствием сдвигов со стороны гормональной регуляции в организме в пубертатном возрасте и при старении. Однако высказанное предположение требует экспериментальной проверки, чему и будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Выводы

В процессе онтогенеза происходит модуляция активности НАД(Н)-зависимых АлДГ и АлР в митохондриях бедренной мышцы, тогда как активность глутатионтрансферазы остается неизменной. При этом для взрослых половозрелых крыс характерна наиболее высокая активность НАД(Н)-зависимых оксидоредуктаз, катализирующих окислительно-восстановительные превращения эндогенных альдегидов. При старении происходит уменьшение ее величины по сравнению с таковой у взрослых животных.

В 1,5- и 12-месячном возрасте при иммобилизационном стрессе в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс происходит адаптивное повышение активности АлДГ, что не характерно для старых животных.

Для взрослого половозрелого возраста характерно эффективное функционирование ферментативной системы утилизации цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в митохондриях скелетной мышцы. В пубертатном возрасте и при старении возникают предпосылки к нарушению ее функционирования, особенно в условиях продолжительного иммобилизационного стресса. У старых животных это предопределяет формирование условий для усиления проявлений саркопении.

Литература

1. Давыдов В.В., Божков А.И., Кульчицкий О.К. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012.
2. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.

3. Пирожков С.В., Панченко Л.Ф. Роль альдегиддегидрогеназ в метаболизме малонового диальдегида в печени крыс // Биохимия. 1988. Т. 53. № 9. С. 1443–1448.

4. Bautmans I., Van Puyvelde K., Mets T. Sarcopenia and functional decline: pathophysiology, prevention and therapy // Acta clin. Belg. 2009. Vol. 64. № 4. P. 303–316.

5. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia // J. Nutr. Hlth Aging. 2009. Vol. 13. № 8. P. 717–723.

6. Chen C.N., Brown-Borg H.M., Rakoczy S.G., Thompson L.V. Muscle disuse: adaptation of antioxidant systems is age dependent // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63. № 5. P. 461–466.

7. Davydov V.V., Shvets V.N. Age-dependent differences in the stimulation of lipid peroxidation in the heart of rats during immobilization stress // Exp. Geront. 2003. Vol. 38. № 6. P. 693–698.

8. Davydov V.V., Dobaeva N.M., Bozhkov A.I. Possible role of aldehyde-s scavenger enzymes during aging // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 11–16.

9. Frontera W.R., Zayas A.R., Rodriguez N. Aging of human muscle: understanding sarcopenia at the single muscle cell level // Phys. Med. Rehab. Clin. N. Amer. 2012. Vol. 23. № 1. P. 201–207.

10. Hindle A.G., Lawler J.M., Campbell K.L., Horning M. Muscle aging and oxidative stress in wild-caught shrews // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 155. № 4. P. 427–234.

11. Kang C., Chung E., Diffie G., Ji L.L. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1 α // Exp. Geront. 2013. Vol. 48. № 11. P.1343–1350.

12. Mannervik B., Guthenberg C. Glutathione transferase // Methods Enzymol. 1981. Vol. 77. P. 231–235.

13. Marzetti E., Calvani R., Cesari M. et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2013. Vol. 45. № 10. P. 2288–22301.

14. Narici M.V., Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance // Brit. Med. Bull. 2010. Vol. 95. P. 139–159.

15. Rossi P., Marzani B., Giardina S. et al. Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events // Curr. Aging Sci. 2008. Vol. 1. № 3. P. 182–191.

16. Sakuma K., Yamaguchi A. Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia // Curr. Aging Sci. 2010. Vol. 3. №2. P. 90–101.

17. Srivastava S., Liu S.Q., Couklin D.J. et al. Involvement of aldose reductase in metabolism of atherogenic aldehyde // Chem. Biol. Interact. 2001. Vol. 130–132. № 1–3. P. 563–571.

18. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease // Free Radical. Biol. Med. 2000. Vol. 28. №12. P. 1685–1696.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 607–611

A. Hamdallah¹, V.V. Davydov²

ACTIVITY OF THE ENZYMES WHICH TAKE PART IN ALDEHYDE CATABOLISM IN MITOCHONDRION OF SKELETAL MUSCLE OF DIFFERENT AGES RATS AND ITS MODULATION DURING STRESS

¹ Kharkov National University, 6, pl. Svobody, Kharkov 61022; ² Institute for children and adolescent health care, NMAS of Ukraine, 52A pr. 50-letia VLKSM, Kharkov 61153; e-mail: vaddavydov@mail.ru

The purpose of this study was a comparative investigation of activity of enzymes, which take part in utilization of endogenous aldehydes in mitochondrial fraction of femoral muscle in intact and immobilized rats of different age. It has been shown that 12-months-old (adult) rats have high basal levels of NAD-aldehyde dehydrogenase, NADH-aldehyde reductase and glutathione transferase activity in mitochondrial fraction of femoral muscle. An increased of NAD-aldehyde dehydrogenase activity emerges during immobilization stress in adult rats. These changes contribute to enhancing the effectiveness of utilization of carbonyl products of free radical oxidation in mitochondria of skeletal muscle of 12-months-old rats during stress. Immobilization of old and pubertal rats, is accompanied by a certain arise in metabolic preconditions, leading to accumulation of endogenous aldehydes in mitochondria, and, as a result, to the injury of muscular fibers and an increase in manifestation of sarcopenia.

Key words: aldehyde catabolism, mitochondrion, skeletal muscle, immobilization stress, senescence, sarcopenia

В. С. Мякотных, Д. А. Березина, Т. А. Боровкова, И. В. Гаврилов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БИОХИМИЯ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Уральский государственный медицинский университет, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

При исследовании целого ряда биохимических показателей у 858 мужчин и 899 женщин 20–70 лет выявлены отчетливые различия в динамике составляющих липидного спектра, состояния ПОЛ и антиокислительной активности системы крови, содержания среднемолекулярных пептидов. При одновременном определении биологического возраста испытуемых также выявлены отчетливые гендерные различия, свидетельствующие о более низком темпе старения мужчин, несмотря на вероятность более раннего, по сравнению с женщинами, развития у них дислипидемии и атеросклероза. Предполагается связь полученных гендерных различий как с изменениями уровня эстрогенов у женщин в связи с климаксом, так и с особенностями стрессорных воздействий на мужской и женский организм в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: мужчины, женщины, липиды, перекисное окисление, биологический возраст, менопауза, стресс

Изучению процесса старения человека в гендерном аспекте посвящено незначительное число исследований, и эти исследования касаются, в основном, либо климактерических проявлений у женщин и так называемой андропаузы у мужчин [13, 15], либо психологических особенностей, так или иначе зависящих от пола [6, 7]. При этом мало внимания уделяется, на наш взгляд, исследованиям возрастных изменений целого ряда биохимических процессов по отношению к полу обследуемых. Такого рода исследования с подразделением по половому признаку проводят обычно при тех или иных достаточно тяжелых, хронически протекающих заболеваниях и имеют своей целью разработку прогностических критериев ряда патологий, в том числе возрастзависимых. Более того, подобного рода исследования касаются, в основном, изменений гормонального спектра как в связи с возрастом, так и на фоне патологических процессов, в том числе в половой сфере [2, 4, 10, 16, 17]. Тем не менее, хотелось бы расширить наши представления о более глобальных возрастных изменениях в организме мужчин и женщин в сравнительном аспекте при

отсутствии у тех и других клинических признаков какой-либо хронической, тем более прогрессирующей и тяжелой патологии. Показателями, указывающими на происходящую динамику в состоянии гомеостаза в связи с возрастом и полом, могли бы быть результаты исследования липидного спектра, ПОЛ и антиокислительной активности (АОА) системы крови, уровня среднемолекулярных пептидов (СМП), биологического возраста (БВ).

Цель исследования — изучение динамики возрастных и гендерных различий в состоянии липидного спектра, ПОЛ/АОА, СМП, БВ и построение на этой основе концепции сравнительных возрастных изменений, происходящих в организме мужчин и женщин, не страдающих на момент исследования какой-либо тяжелой, прогрессирующей патологией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1 757 человек разного возраста — 858 (48,83 %) мужчин и 899 (51,17 %) женщин. На момент исследования они не предъявляли сколько-нибудь серьезных жалоб на состояние своего здоровья, ни одна из женщин не была беременной, сопоставления с фазами менструального цикла также не проводили. По отношению к календарному возрасту (КВ) исследуемые были подразделены на шесть сравниваемых групп: 1-я ($n=285$; 160 мужчин, 125 женщин) — 20–30 лет; 2-я ($n=277$; 134 мужчины, 143 женщины) — 31–40 лет; 3-я ($n=266$; 132 мужчины, 134 женщины) — 41–45 лет; 4-я ($n=313$; 130 мужчин, 183 женщины) — 46–50 лет; 5-я ($n=309$; 154 мужчины, 155 женщин) — 51–60 лет; 6-я ($n=307$; 148 мужчин, 159 женщин) — 61–70 лет. Только у некоторых представителей 4-й, 5-й и 6-й групп в период обследования были зарегистрированы умеренно повышенные показатели САД, расцененные как признаки артериальной гипертензии не выше

I стадии. В остальных группах наблюдений АД при обследовании оставалось нормальным.

Исследования состояния липидного спектра проводили с использованием стандартных методов, аппаратуры «Cibacorning» (США) и реактивов фирмы «Ruchem». Определяли уровни общего холестерина сыворотки крови (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПНП и ЛПВП. Состояние ПОЛ в системе крови оценивали по нескольким методам, отражающим разные стадии этого процесса. Исследовали показатели суммарной хемолюминесценции (ХЛ), диеновой конъюгации (ДК) высших ненасыщенных жирных кислот с одновременным определением общих липидов сыворотки крови, содержания общего белка и среднемолекулярных пептидов (СМП). Определяли также показатели перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ).

ХЛ исследовали на хемолюминометре 1420.1 с ФЭУ-140 с помощью индуцированной пероксидом водорода ХЛ по стандартным методикам. Результаты исследования получали в форме графика зависимости интенсивности свечения от времени (3 мин) в виде показателей суммарной ХЛ, складывающейся из светосуммы ХЛ и амплитуды ХЛ. Определение ДК проводили модифицированным стандартным методом [12] на основе спектрофотометрической регистрации максимума поглощения ДК, отражающей содержание общих липидов в гептановых экстрактах. Активность антиоксидантного фермента пероксидазы определяли по методу Т. Попова, Л. Нейковска [8], активность каталазы — по методу Баха—Зубковой в модификации А. П. Ястребова, В. Н. Мещанинова [12]. БВ определяли с помощью разработанной нами методики [12], которая в части математической об-

работки цифровых значений основана на полиномиальном уравнении [11].

Результаты и обсуждение

При исследовании липидного спектра обращал на себя внимание закономерный и ожидаемый рост средних показателей ОХС по мере увеличения КВ (рис. 1) при отсутствии статистически значимых различий по гендерному признаку. Только среди представителей 4-й группы (46–50 лет) данные различия оказались наиболее заметными (соответственно, $5,15 \pm 0,96$ у мужчин и $6,0 \pm 1,04$ ммоль/л у женщин). Это можно в определенной степени связать с началом климактерического периода у женщин (в основном, фаза пременопаузы), в котором при прогрессирующем снижении уровня эстрогенов и повышении значений фолликулостимулирующего гормона может несколько уменьшаться защитная роль указанных гормонов в отношении поступления холестерина в сосудистое русло [5, 14, 17]. Наибольшие гендерные различия средних значений ЛПНП также отмечены в возрасте 46–50 лет (рис. 2), и средние показатели ЛПНП также оказались более высокими у женщин — $3,99 \pm 1,01$ против $3,0 \pm 0,82$ ммоль/л у мужчин ($p < 0,05$). В дальнейшем же, по мере увеличения КВ, средние значения ОХЛ и ЛПНП у женщин практически стабилизируются, а у мужчин продолжают отчетливо нарастать, достигая пограничных с принятой условной нормой значений. Можно предположить поэтому, что женщины в период перименопаузы оказываются менее защищенными, чем мужчины, в плане возможного развития атеросклероза, но затем «срабатывают» известные механизмы адаптации [1] и дальнейшего ускоренного разви-

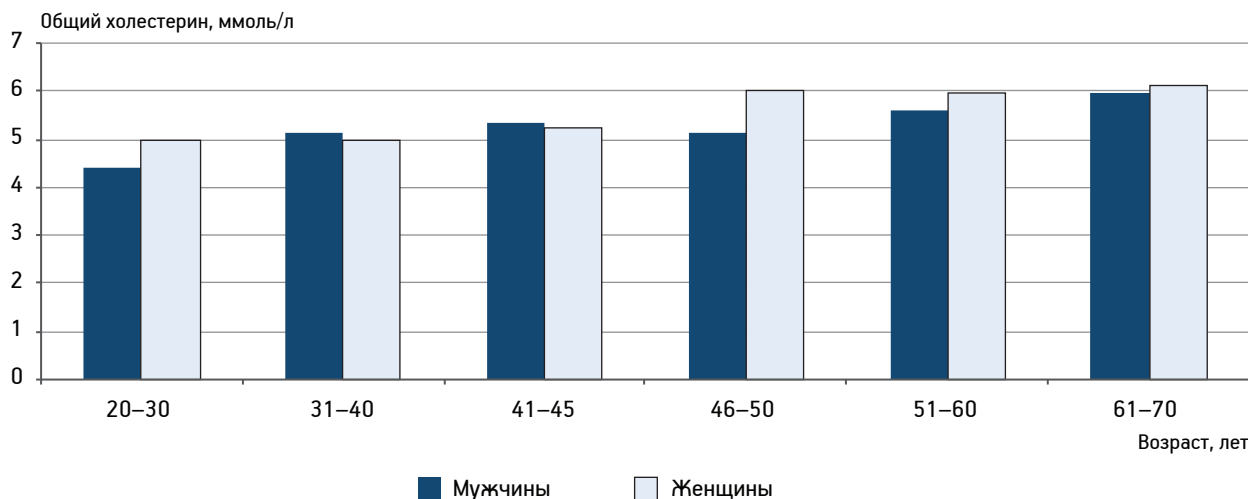


Рис. 1. Колебания средних значений общего холестерина в зависимости от пола и возраста

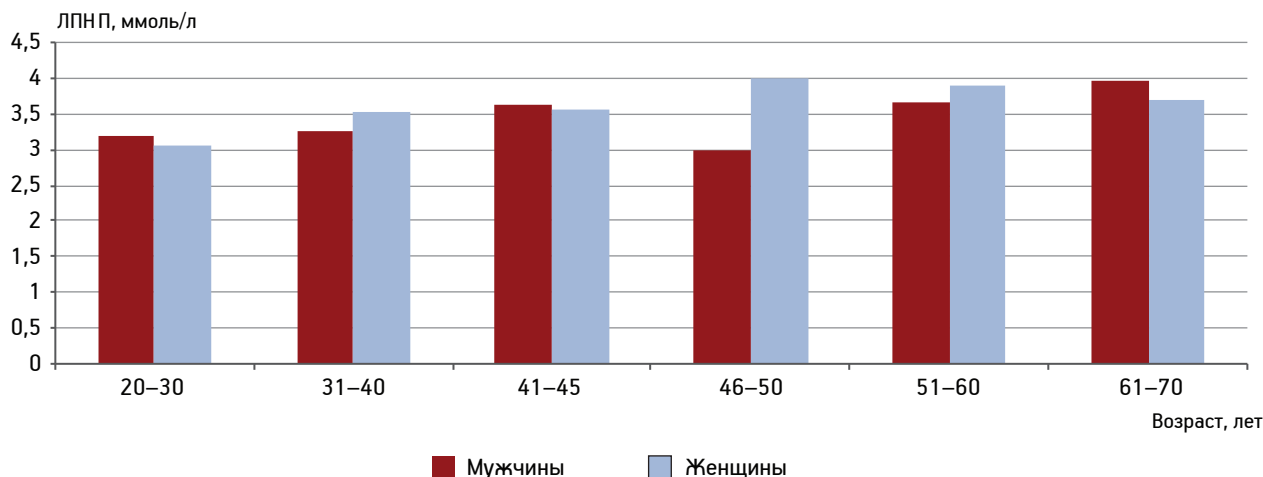


Рис. 2. Колебания средних значений ЛПП в зависимости от пола и возраста

тия дислипидемии не происходит, а наоборот, после определенного «скачка» формируется некое «плато» в отношении таких показателей липидного спектра, как ОХС и ЛПП. У мужчин же подобного рода изменений не отмечено, а средние значения ОХС и ЛПП увеличиваются строго поступательно по отношению к КВ.

Более высокая подверженность развитию атеросклероза именно у мужчин подтверждается также отчетливо более высокими средними значениями ТГ (рис. 3) у них в любом возрасте. Особенно значительная разница между мужчинами и женщинами по данному показателю выявлена в возрастные периоды 31–40 лет (соответственно, $2,27 \pm 1,13$ у мужчин и $1,01 \pm 0,5$ ммоль/л у женщин, $p < 0,01$) и 41–45 лет ($2,31 \pm 1,4$ у мужчин и $1,37 \pm 0,53$ ммоль/л у женщин, $p < 0,05$). Именно в эти возрастные периоды уровень ТГ у мужчин начинает превышать известные нормы, что свидетельствует о наибольшей вероятности формирования и развития атеросклеротических изменений у мужчин именно в 30–45 лет. Это в некоторой степени подтверждается сравнительной динамикой коэффициента атерогенности (рис. 4), который среди мужчин оказывается значительно более высоким ($p < 0,01$), чем у женщин, уже в возрастные периоды 20–30 и 31–40 лет, хотя в дальнейшем данный показатель в гендерном отношении различается уже несущественно.

С другой стороны, средние значения ЛПВП, несколько «отставая» у женщин по отношению к мужчинам в возрастные периоды 20–30, 31–40, 41–45 и 46–50 лет, затем вплотную приближаются к значениям у мужчин, а в возрасте 61–70 лет начинают даже несколько опережать таковые (рис. 5). Это может свидетельствовать также

о более благоприятном развитии атеросклероза именно у пожилых женщин по сравнению с пожилыми мужчинами.

Несколько иначе обстоит дело с динамикой показателей ПОЛ/АОА. Средние значения ДК, например, наиболее отчетливо возрастают у мужчин по сравнению с женщинами в возрастном диапазоне 46–50 лет (рис. 6) — соответственно $2,0 \pm 0,83$ и $1,48 \pm 0,56$ отн. ед. ($p < 0,05$), и это вполне соответствует выявленным различиям в показателях суммарной ХЛ в этот же возрастной период: у мужчин — $6281,0 \pm 2027,06$, у женщин — $5959,72 \pm 1904,59$ отн. ед. При этом у женщин колебания показателей ДК в течение всего периода от 20 до 70 лет представляются незначительными, и только в возрасте 30–40 лет отмечено увеличение содержания ДК на 26,15% по отношению к возрастному периоду 20–30 лет, то есть с $1,30 \pm 0,43$ до $1,64 \pm 0,41$ отн. ед. В дальнейшем, по мере увеличения КВ, у женщин происходит стабилизация данного показателя в диапазоне от $1,41 \pm 0,47$ отн. ед. в возрасте 41–45 лет до $1,55 \pm 0,54$ отн. ед. в возрасте 61–70 лет ($p > 0,05$). Показатели суммарной ХЛ также колеблются по возрастным периодам незначительно — как у женщин, так и у мужчин. Тем не менее, наиболее высокие показатели светосуммы ХЛ обнаруживаются у женщин 51–60 лет ($6416,37 \pm 2255,69$ отн. ед.), а у мужчин — в 41–45 лет ($6281,0 \pm 2027,06$ отн. ед.). Эти различия в некоторой степени можно связать с уровнем эстрогенов у женщин, который в 50–60 лет достигает минимальных значений при том условии, что эстрадиол оказывает выраженное антиокислительное воздействие, а климактерические расстройства сами по себе вызывают мощный

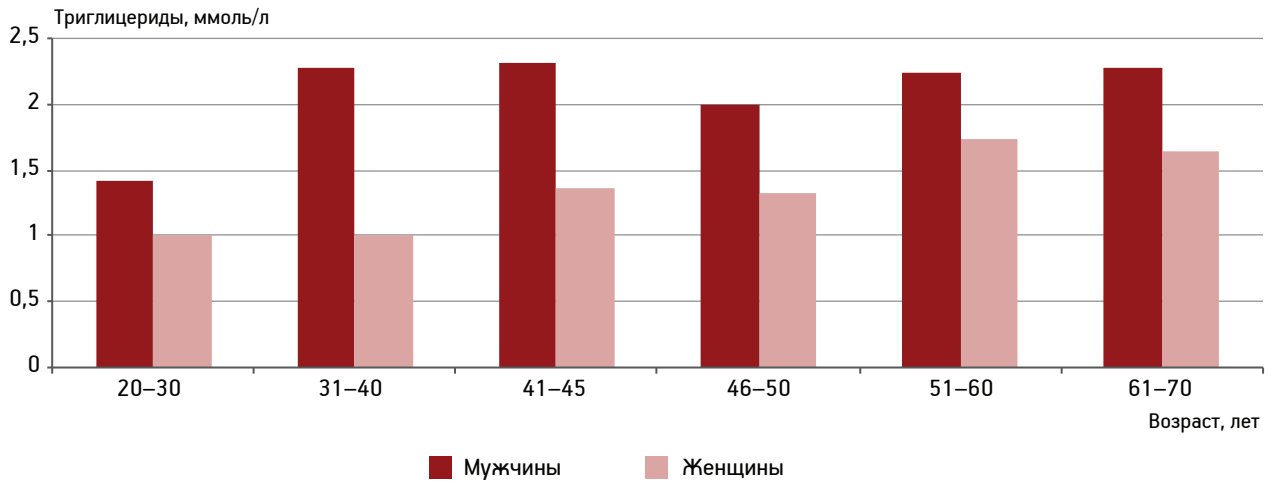


Рис. 3. Колебания средних значений триглицеридов в зависимости от пола и возраста

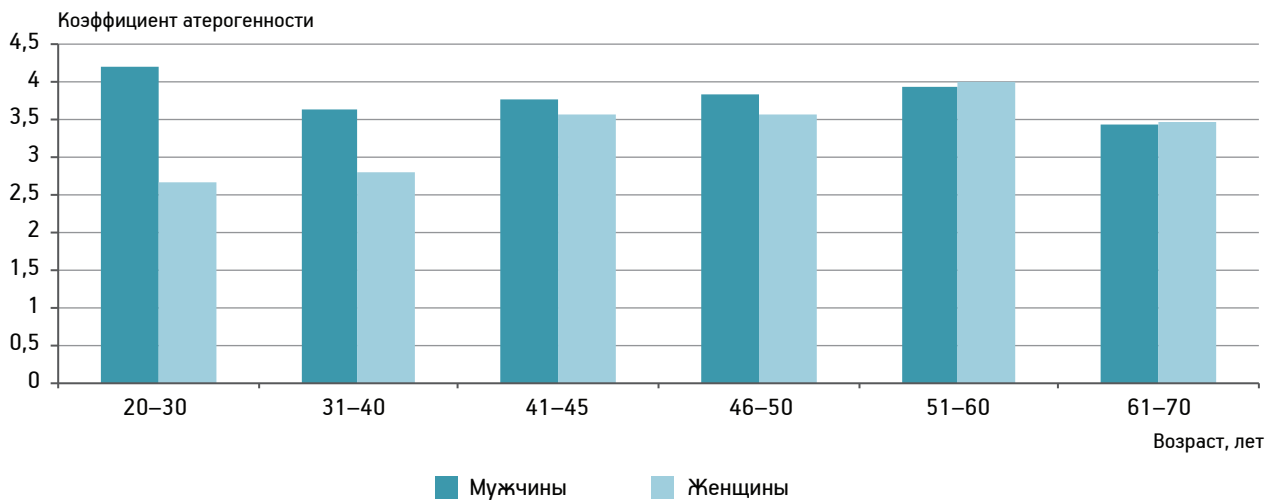


Рис. 4. Сравнительная динамика коэффициента атерогенности по отношению к полу и возрасту

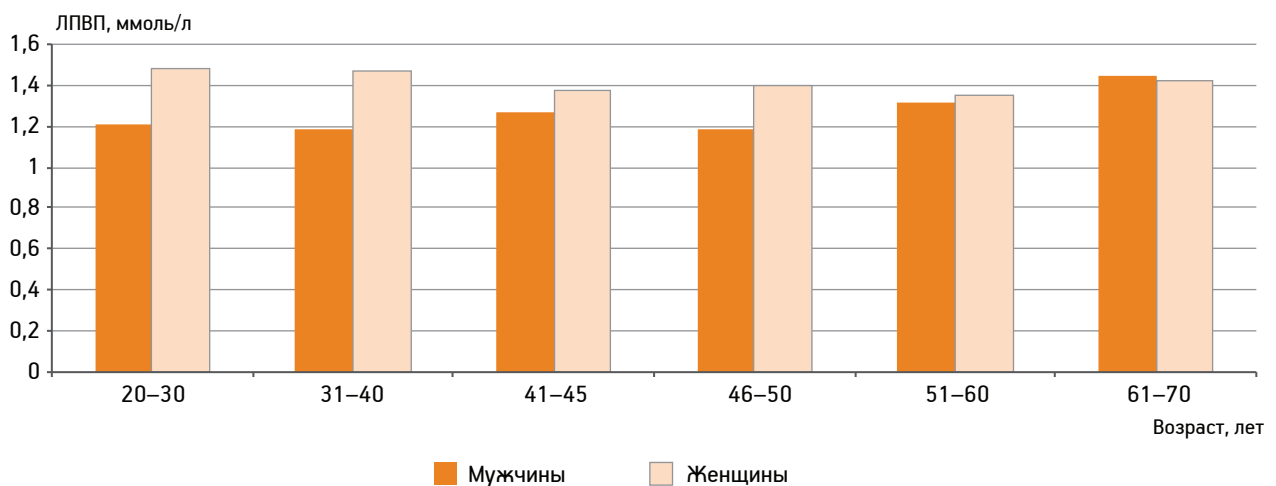


Рис. 5. Колебания средних значений ЛПВП в зависимости от пола и возраста

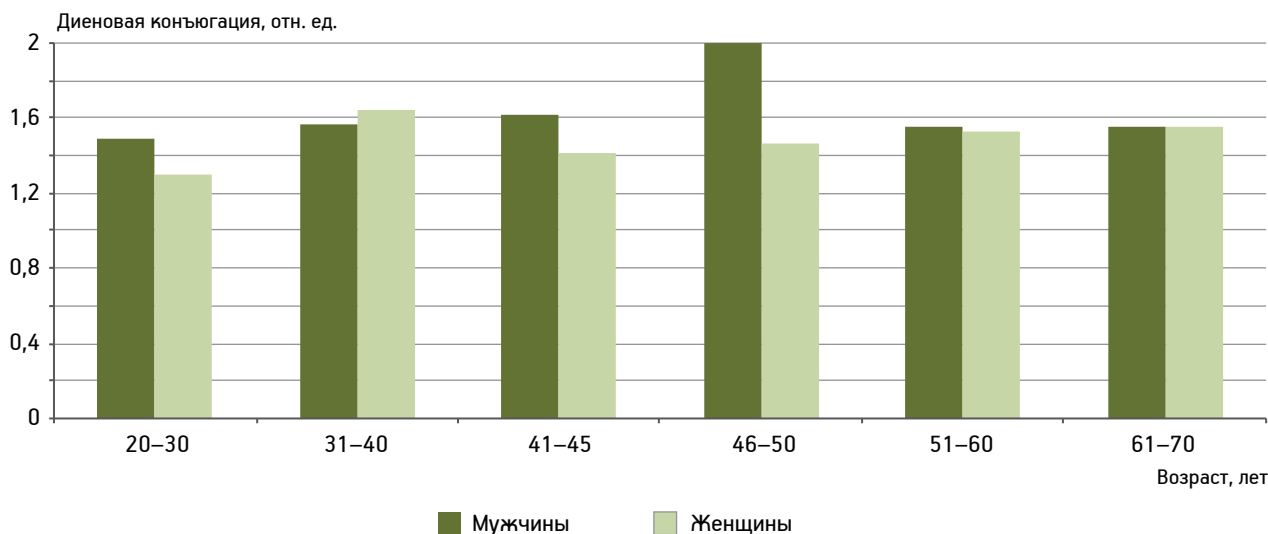


Рис. 6. Колебания средних значений диеновой конъюгации в зависимости от пола и возраста

стресс для женского организма, что еще больше усиливает активность ПОЛ [5, 14].

Известно, что ДК — это первичный продукт ПОЛ, соответственно, уровень ДК указывает на степень активности ПОЛ. Тогда, анализируя ситуацию и принимая во внимание факт отсутствия значимой патологии у обследованных, можно сделать предположение о том, что «среднестатистическая» женщина испытывает сильнейший стресс в 30–40 лет, а мужчина — в 45–50 лет. С чем это может быть связано? Уровень эстрогенов у здоровой женщины в 30–40 лет укладывается в норму, значит, причина в чем-то ином. Возможно, повышение активности ПОЛ связано с уровнем кортизола и адреналина, которые вырабатываются в ответ на внешнее стрессорное воздействие. Действительно, экспериментально доказано, что введение кортизола ведет к долгосрочным изменениям одной из важнейших регуляторных систем организма — ПОЛ, оказывая сенсibilизирующее действие на изменения уровня ее продуктов, вызываемых стрессом [9]. Это также объясняет и повышение ДК у мужчин в 46–50 лет, что оказывается довольно зависимым от возрастных колебаний уровня СМП (рис. 7), которые, являясь продуктами распада белков, действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов.

Уровень СМП выше у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах, за исключением группы 61–70 лет. Возможно, это также связано с уровнем стресса, более высоким в целом как раз в женской популяции. Тем не менее, в 20–30 лет уровень СМП у мужчин и женщин примерно одинаковый, и можно предположить, что в целом

их жизнь в этот период достаточно комфортна и благополучна. В это время люди, как правило, заканчивают образование, находят себе пары, устраиваются на работу. Они молоды, красивы, амбициозны, их мало что обременяет. Чуть более высокий уровень стресса у женщин, отражающийся в более высоких показателях СМП, можно связать с предполагаемым или же недавно состоявшимся замужеством. В 31–40 лет уровень СМП у женщин становится отчетливо более высоким, чем у мужчин, что можно связать с рождением и начальным периодом воспитания детей или с разводами, которые, согласно статистике, как раз и происходят чаще в этом возрастном периоде. В 41–45 лет уровень СМП у женщин еще более возрастает, и это может быть связано с начавшимися процессами старения, сопровождающимися формированием и развитием возрастзависимой соматической патологии и снижением уровня эстрогенов. Для мужчин данный возраст нередко совпадает с периодом успеха и расцвета, что отражается в низком уровне стресса и значений СМП. В следующих возрастных периодах гендерные различия в постепенно возрастающем уровне СМП незначительны, хотя несколько более высокие показатели у женщин 46–60 лет могут быть связаны с критическим снижением уровня эстрогенов и климактерическими расстройствами, а относительное повышение уровня СМП у мужчин 61–70 лет — с переживаемым ими стрессом, связанным с выходом на пенсию.

Гендерные различия в содержании ферментов АОА каталазы и пероксидазы в разные возрастные периоды представляются еще более значимыми (рис. 8, 9). Уровень каталазы, исходя из представленных графиков, подвержен значительным

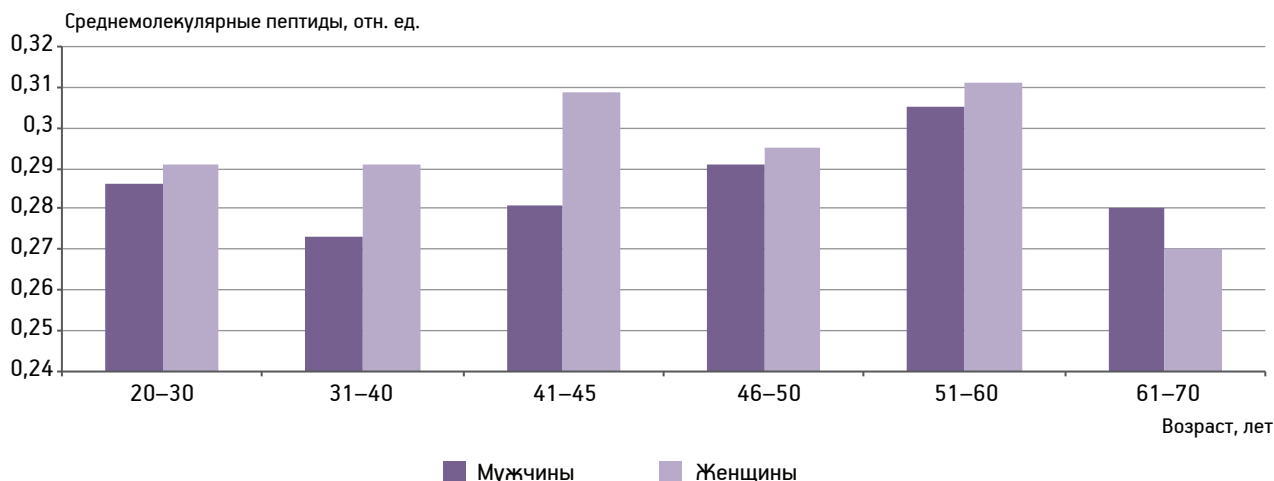


Рис. 7. Колебания среднего уровня среднемолекулярных пептидов в зависимости от пола и возраста

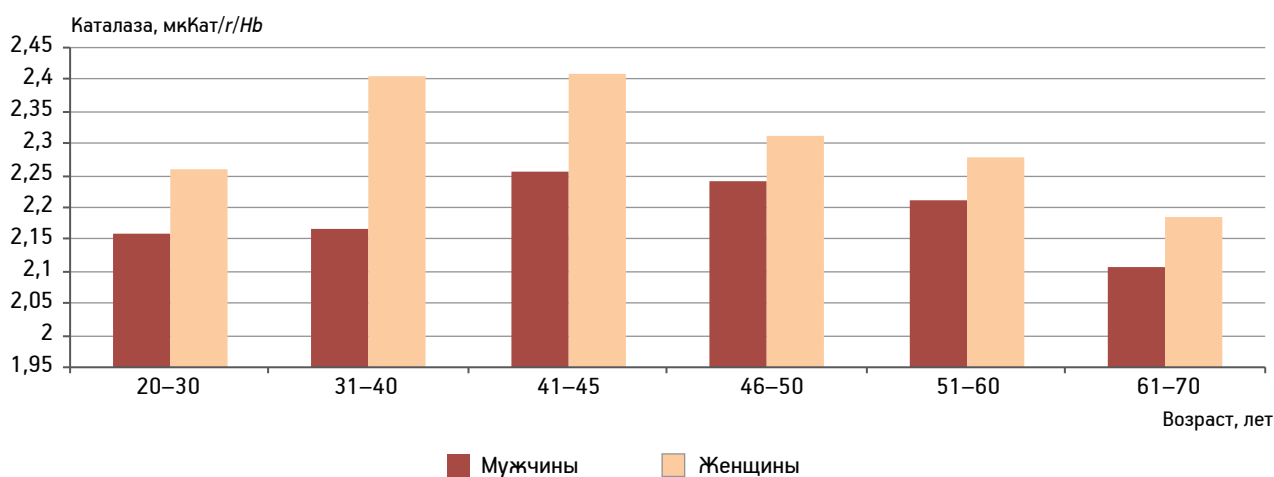


Рис. 8. Колебания средних значений каталазы в зависимости от пола и возраста

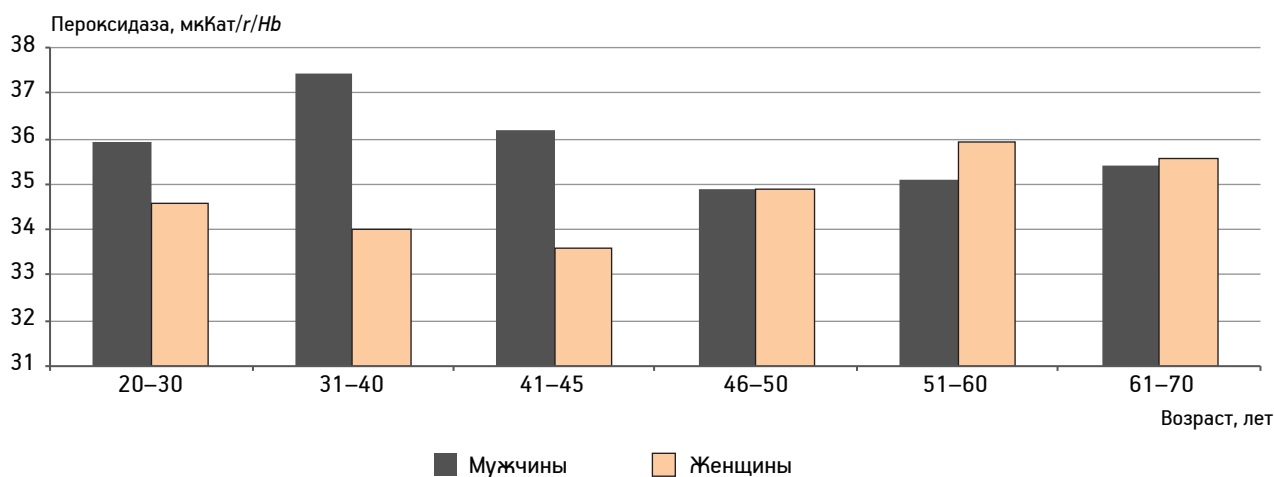


Рис. 9. Колебания средних значений пероксидазы в зависимости от пола и возраста

изменениям на протяжении жизни женщины и максимальных значений достигает в 31–40, 41–45 лет. Вероятно, это связано с компенсаторными

механизмами: высокие показатели ПОЛ — высокие показатели АОО. У мужчин максимальные показатели каталазы в 41–45 лет также можно

связать с компенсацией. Механизмы компенсации, скорее всего, у относительно здоровых лиц нарушаются в более позднем возрасте, когда активность каталазы уже не столь велика, а светосумма ХЛ достаточно высока, особенно у мужчин в возрасте 61–70 лет ($6525,88 \pm 20,95,2$ отн. ед.) по сравнению с женщинами того же возраста ($5712,68 \pm 1944,11$ отн. ед.).

Пероксидаза «работает», в отличие от каталазы, при малых концентрациях пероксидов [12] и максимальных значений достигает у мужчин в 31–40 лет ($37,44 \pm 11,47$ мкКат/г/Нв), у женщин — в 51–60 лет ($35,93 \pm 8,05$ мкКат/г/Нв), то есть в климактерическом периоде.

Активация процессов ПОЛ и недостаточность АОА приводит к снижению ПРЭ. У женщин наибольшее снижение показателей ПРЭ наблюдали в группе 31–40 лет (рис. 10), как раз тогда, когда организм испытывает максимальный стресс. У мужчин логично было бы ожидать такое же понижение резистентности в возрасте 46–50 лет, но, согласно полученным результатам, максимальное снижение ПРЭ зарегистрировано у них в наиболее молодом возрасте — 20–30 лет. Возможно, это связано с достаточно высоким, по сравнению с женщинами, коэффициентом атерогенности в этот период (см. рис. 4) — соответственно, $4,2 \pm 2,31$ и $2,67 \pm 1,33$ ($p < 0,05$), что указывает на более раннее формирование и развитие атеросклеротических изменений сосудов у мужчин при их максимально высокой физической, интеллектуальной и сексуальной активности именно в этом возрасте.

Конечно, оценивая показатели ПОЛ, необходимо не забывать еще и о том, что у женщин показатели ПОЛ/АОА изменяются в динамике репродуктивного цикла. К 21-му дню цикла актив-

ность АОА прогрессивно увеличивается, на фоне этого снижается количество продуктов ПОЛ. Это необходимо для обеспечения надежной защиты организма женщины, особенно в случае наступления беременности [3]. И хотя в нашем исследовании мы не подразделяли женщин репродуктивного возраста на группы в зависимости от периода менструального цикла, но, тем не менее, различия в периодах данного цикла в момент исследования могли в определенной степени сказаться на результатах.

Наконец, при сравнительном анализе динамики отклонений БВ от КВ (рис. 11) получены отчетливые различия в гендерном аспекте. С 20 до 30 лет мужчины в значительной степени превосходят женщин в сторону увеличения БВ по отношению к КВ. Если в этот период БВ мужчин превышает КВ на $9,52 \pm 24,71\%$, то у женщин данный показатель составляет $5,3 \pm 22,47\%$ ($p < 0,01$). А вот в дальнейшем во всех возрастных категориях женщины по своему БВ оказываются «старше» мужчин аналогичного КВ. Подобную динамику, согласно полученным нами данным, трудно связать с динамикой же липидного спектра, за исключением показателей ТГ, и возможным на этом фоне нарастанием атеросклеротических изменений, но вполне можно сопоставить с происходящими изменениями в уровне СМП (см. рис. 7) и в системе ПОЛ/АОА, в особенности средних значений пероксидазы (см. рис. 9). Именно эти два показателя оказались значимо более позитивными при исследовании мужчин 31–45 лет. Можно даже предположить, что именно уровень СМП и показатель пероксидазы более всего определяют отклонения БВ от КВ в ту или иную сторону и служат основными биохимическими маркерами либо пози-

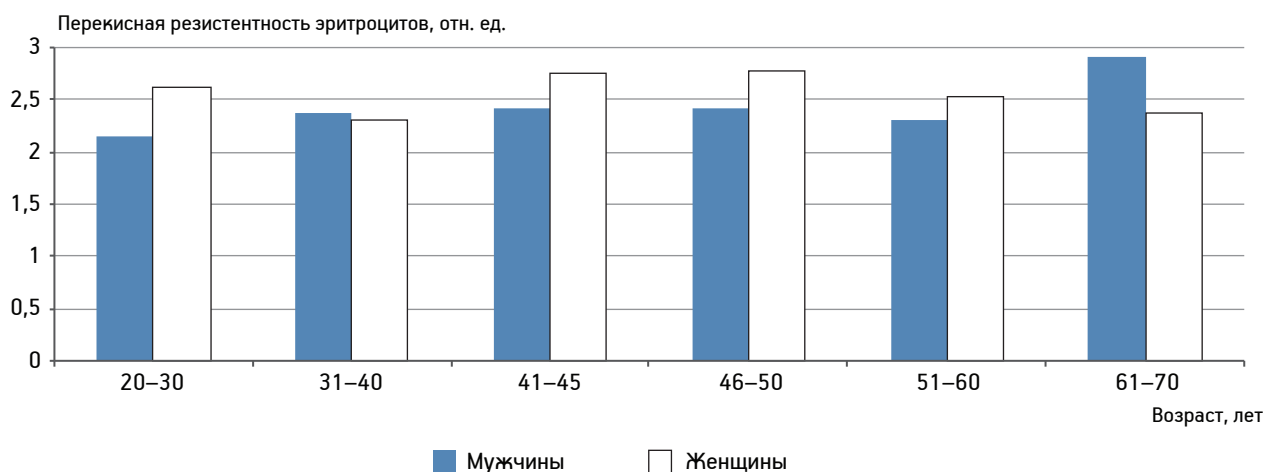


Рис. 10. Колебания средних значений перекисной резистентности эритроцитов в зависимости от пола и возраста

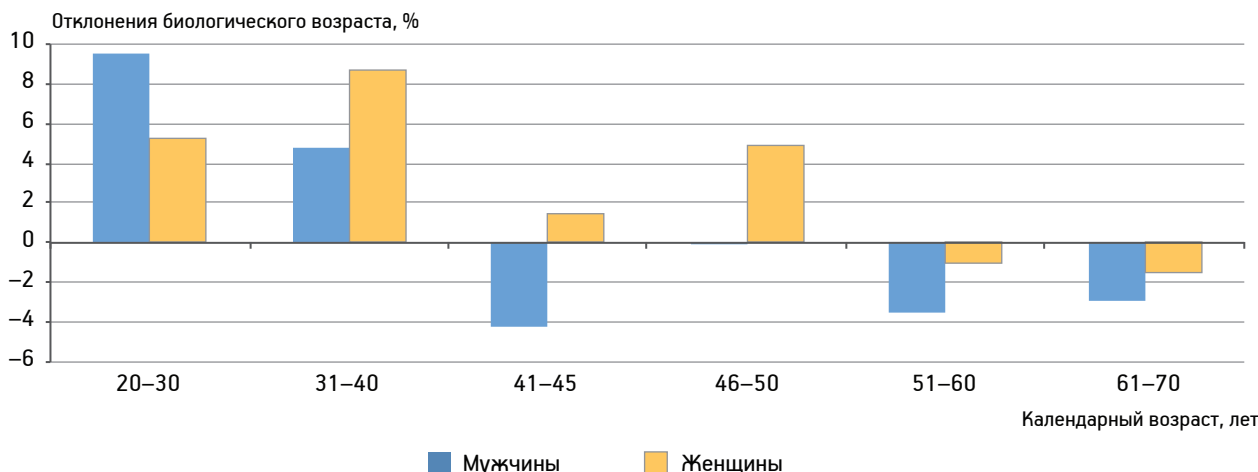


Рис. 11. Колебания отклонений биологического возраста от календарного в зависимости от пола и возраста

тивных, либо негативных значений БВ в гендерном аспекте.

Заключение

Таким образом, имеются определенные гендерные различия в динамике целого ряда биохимических показателей с возрастом. Указанные различия касаются липидного спектра, состояния ПОЛ/АОА системы крови, уровня СМП, что, соответственно, отражается на динамике БВ и темпе старения мужчин и женщин. У мужчин в более молодом возрасте, чем у женщин, начинается постепенное нарастание значений ТГ и ЛПНП, что определяет у них наличие более высокого коэффициента атерогенности, свидетельствующего о первых признаках развивающегося атеросклероза. Но уже в период пременопаузы, в 46–50 лет женщины становятся менее защищенными в плане развития атеросклеротического процесса, и это выражается повышением у них содержания ЛПНП именно в этот период, хотя в дальнейшем ситуация меняется — значения ЛПНП у женщин стабилизируются, у мужчин продолжают неуклонно нарастать. А вот наиболее высокие показатели ПОЛ регистрируют у представителей обоих полов в достаточно молодом возрасте 30–50 лет, хотя у женщин на 10–15 лет раньше, чем у мужчин. Это в определенной степени согласуется с динамикой уровня СМП в сыворотке крови и может найти свое объяснение в разных стрессорных ситуациях, которые испытывают как мужчины, так и женщины, но в разные периоды их жизни. Ферменты АОА отчетливо реагируют на возрастную динамику ПОЛ, но при этом повышение средних значений каталазы у женщин может сопровождаться по-

нижением данных значений у мужчин одной и той же возрастной категории, и наоборот. В то же время, содержание обоих ферментов АОА находится в пределах референтных значений при отсутствии тяжелых, прогрессирующих заболеваний в момент исследования, а показатели ПРЭ вообще меняются по мере старения незначительно, но у женщин достигают своего пика в 41–50 лет, у мужчин — в 61–70. Наконец, по показателям отклонений БВ от КВ мужчины, уже начиная с 30–40 лет, оказываются в более позитивной ситуации по сравнению с женщинами, несмотря на казалось бы более раннее развитие у мужчин дислипидемии, указывающей на возможность более раннего формирования и развития атеросклероза. Создается даже впечатление, что динамика показателей БВ не столько связана с изменениями липидного спектра у мужчин и у женщин, сколько с динамикой содержания в сыворотке крови ферментов АОА, в первую очередь пероксидазы, а также уровня СМП как показателя эндогенной интоксикации, которая, в свою очередь, может зависеть от уровня и содержания стрессорной нагрузки в разные возрастные периоды. Проведенное исследование в очередной раз показало, что изучение процесса старения человека необходимо во всех случаях проводить с учетом гендерных различий.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. Гончарова Н.Д., Лапин Б.А. Адреналовые андрогены: возрастные особенности синтеза и регуляции продукции у человека и обезьян // Вестн. РАМН. 2005. № 8. С. 44–50.
3. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов нормального репродуктивного цикла у женщин // Вестн. новых мед. технологий. 2000. Т. 7. № 1. С. 97–101.

4. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 2005
5. Медицина климактерия / Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006.
6. Мякотных В.С., Березина Д.А., Сиденкова А.П. и др. Некоторые медико-психологические особенности процесса старения женщин // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2014. № 1 (47). С. 75–78.
7. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 302–309.
8. Попов Т., Нейковска Л. Метод определения пероксидантной активности крови // Гигиена и санитария. 1971. № 10. С. 89–91.
9. Ракицкая В.В., Флеров М.А., Герасимова И.А. Перекисное окисление липидов в стриатуме крыс при стрессе после введения кортизола // Рос. физиол. журн. 2002. № 7. С. 881–885.
10. Смирнова О.В., Киликовский В.В., Кузина И.Н. Возрастные изменения концентрации гормонов кортикотропной оси в крови мужчин: связь с другими гормональными осями // Физиология человека. 2010. № 5. С. 101–109.
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2005.
12. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Урал. следопыт, 2005.
13. Grady D., Yaffe K., Kristof M. et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen / progestin Replacement Study // Amer. J. Med. 2002. № 113. P. 543–548.
14. Gray P.B., Garcia J.R. Evolution and human sexual behavior. Cambridge: Harvard University Press, 2013.
15. Henderson V.W. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research // Neuroscience. 2006. № 138. P. 1031–1039.
16. Otte C., Hart S., Neylan T.C. et al. A meta-analysis of Cortisol response to challenge in human aging: Importance of gender // Psychoneuroendocrinology. 2005. № 30 (I). P. 80–91.
17. Studd J. W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens // Climacteric. 2011. №14 (6). P. 637–642.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 612–620

V.S. Myakotnykh, D.A. Berezina, T.A. Borovkova, I.V. Gavrilov

COMPARATIVE BIOCHEMISTRY OF PROCESS OF AGEING IN MEN AND WOMEN

Ural State Medical University, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

In the research of a number of biochemical indicators in 858 men and 899 women aged from 20 till 70 years divided into 6 compared groups depending on age and gender clear distinctions in the dynamics of the components of the lipid status, status of lipid peroxidation and antioxidant activity of the blood system, the content of middlemolecular peptides are revealed. Simultaneous determination of the biological age of the subjects also revealed a distinct gender differences testifying to lower rate of aging of men, despite the probability of earlier, in comparison with women, development of dislipidemia and atherosclerosis. Association of the received gender distinctions both with changes of level of estrogen in women due to menopause and with the peculiarities of stressful impacts on male and female organism in different age periods is supposed.

Key words: *men, women, lipids, peroxidation, biological age, menopause, stress*

Т. А. Ишунина

РАЗМЕРЫ ПЛАСТИНЧАТОГО КОМПЛЕКСА В НЕЙРОНАХ ПЕРЕДНЕБАЗАЛЬНОГО МОЗГА И ГИПОТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: ishunina@gmail.com

В настоящем исследовании проанализированы изменения пластинчатого комплекса (ПК) в основных холинэргических ядрах переднебазального мозга — базальном ядре Мейнерта (БЯМ), вертикальном ядре диагонального поля Брока (ВЯДБ) — и гипоталамуса человека (туберомамиллярном (ТМЯ), медиальном мамиллярном (ММЯ) и супраоптическом (СОЯ) ядрах) с учётом возрастной классификации ВОЗ. Увеличение размеров ПК в БЯМ, ММЯ и СОЯ наблюдали в 3-й возрастной группе (пожилые люди 60–74 лет), в ВЯДБ — в 4-й старческой (75–89 лет), а в ТМЯ изменений со стороны ПК не происходило. Таким образом, периодизация ВОЗ может отражать возрастные нормы ПК нейронов, и её использование при оценке этого параметра оправдано. Увеличение ПК в нейронах пожилых людей можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейропластичности в процессе старения.

Ключевые слова: холинэргические ядра переднебазального мозга, гипоталамус, старение, возрастная классификация ВОЗ, пластинчатый комплекс

При старении эффективность когнитивных процессов снижается. В 80 лет разница с 20-летними достигает 40–60%. Главным образом, это касается скорости обработки информации, решения задач, функций ингибирования, рабочей и длительной памяти, а также пространственной ориентации [6, 10].

Морфологические изменения в головном мозге при старении отличаются региональной специфичностью. Чаще всего констатируют снижение объёма поясной и левой нижней лобной долей, отвечающих за обработку информации и рабочую память [6]. В то же время, значительного сокращения численности нейронов при старении не происходит [7], в связи с чем снижение когнитивных функций в большей степени связывают с разрушением синапсов и нарушением синаптических связей. Помимо этого, имеет место сморщивание дендритов и утолщение отростков глиальных клеток [4].

Процесс старения нервной ткани является результатом снижения защитных возможностей нейронов. Это проявляется нарушениями взаимодействий на уровне белка, митохондриальными дисфункциями, токсичными воздействиями свободных радикалов, изменениями внутриклеточного гомеостаза кальция, аутофагией, нарушениями сигнальных путей, пролиферации стволовых клеток и механизмов устойчивости к стрессу [9]. По данным современных исследований, мозг обладает резервом нейропластичности, что позволяет ему приспособиваться к возрастным изменениям путём реорганизации своей структуры, связей и функций посредством сложных молекулярных механизмов. В связи с этим, изучение основ нейропластичности является одним из приоритетных направлений научных исследований [9].

Следует отметить, что о резерве нейропластичности упоминается и в адаптационно-регуляторной теории старения В. В. Фролькиса, показавшего тенденции саморегуляции, которые противостоят разрушению и направлены на стабилизацию жизнедеятельности организма и увеличение продолжительности жизни [5]. В качестве примера включения механизмов «антистарения» или приспособительных реакций нейропластичности можно рассматривать увеличение метаболической активности нейронов [2]. Одним из параметров оценки синтетической (метаболической) активности нейронов является размер секреторной органеллы — пластинчатого комплекса (ПК), или аппарата Гольджи [8, 11], участвующего в модификации, транспорте, сортировке и упаковке синтезируемых продуктов.

В связи с необходимостью установления морфологических признаков для различных отделов головного мозга, характерных для определённого возрастного рубежа, и выявления сроков проявления приспособительных реакций нейронов, целью

настоящего исследования стало изучение размеров ПК в нейронах переднебазального мозга и гипоталамуса человека в четырёх возрастных группах согласно классификации ВОЗ: 1-я — 25–44 года (молодые); 2-я — 45–59 лет (средний возраст); 3-я — 60–74 года (пожилые); 4-я — 75–89 лет (старческий возраст).

Основными холинэргическими ядрами переднебазального мозга являются базальное ядро Мейнерта (БЯМ) и вертикальное ядро диагонального поля Брока (ВЯДБ). БЯМ — источник холинэргической иннервации новой коры, тогда как ВЯДБ направляет холинэргические проекции в гиппокамп. Оба ядра имеют важное значение для регуляции памяти и других когнитивных функций. Помимо холинэргических ядер, в работе изучены гипоталамические структуры. Туберомамиллярное ядро (ТМЯ) служит источником гистаминэргических проекций, отвечающих за контроль памяти, эмоций, нейропластичности и циклов сна—бодрствования [2]. Медиальное мамиллярное ядро (ММЯ) связано с гиппокампом посредством свода и участвует в регуляции памяти на недавние события. В отличие от ТМЯ и ММЯ, супраоптическое ядро (СОЯ) не участвует в контроле когнитивных функций и не поражается при болезни Альцгеймера [2]. Следует отметить, что изучение гипоталамических структур представляет несомненный интерес для геронтологической классификации [1] в связи со существованием элевационной («гипоталамической») теории старения В.М. Дильмана [3]. Согласно этой гипотезе, при старении наблюдают повышение порога чувствительности гипоталамуса, приводящее к гормональному дисбалансу и прогрессирующему нарушению всех видов обмена.

Материалы и методы

Материал мозга человека (30 случаев) был любезно предоставлен Нидерландским банком мозга. Парафиновые срезы толщиной 6 мкм окрашивали поликлональными антителами, специфически распознающими белок средней цистерны ПК [8]. Площадь клетки, занятую ПК, определяли с помощью компьютерной системы анализа изображений с объективом ув. 40. Достоверность различий оценивали по значению *t*-критерия Стьюдента.

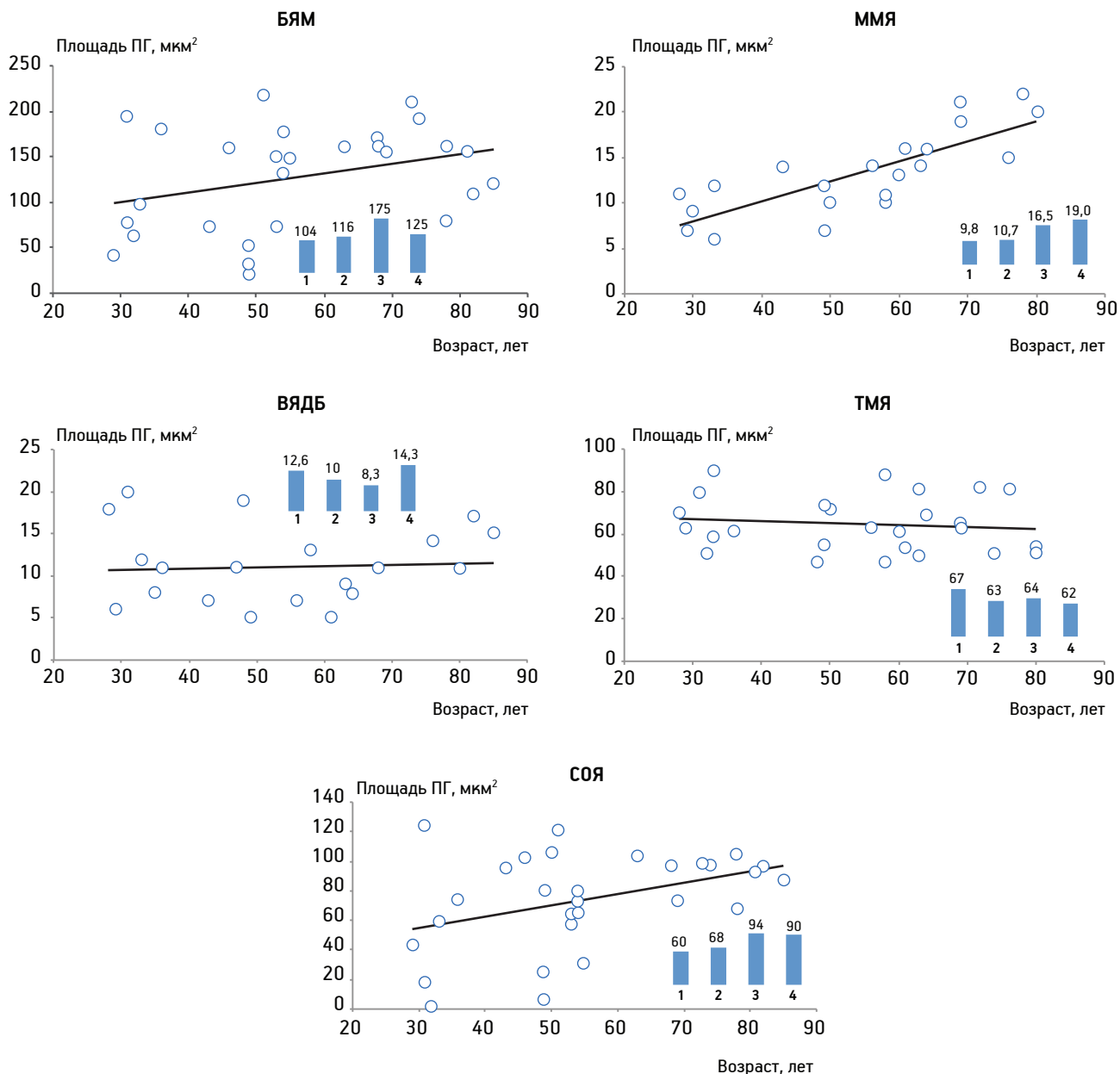
Результаты и обсуждение

В БЯМ ($\rho=0,009$, $\rho=0,029$), ММЯ ($\rho=0,001$, $\rho=0,002$) и СОЯ ($\rho=0,044$, $\rho=0,05$)

наблюдали увеличение размеров ПК в 3-й группе (пожилые люди) по сравнению с 1-й и 2-й возрастными группами. В ММЯ и СОЯ изученный морфометрический параметр оставался на том же уровне в 4-й группе (старческий возраст), рисунок. В ВЯДБ увеличение ПК наблюдали в 4-й возрастной группе (старческий возраст), $\rho=0,007$. Достоверных изменений ПК в нейронах ТМЯ не выявлено. Следует отметить, что отсутствие изменений ПК не означает отсутствие реакции нейронов при старении, которая может затрагивать другие органеллы. В целом, результаты настоящего анализа, показавшего увеличение ПК, а следовательно, и метаболической (секреторной) активности нейронов, свидетельствуют в пользу элевационной теории старения В.М. Дильмана.

Увеличение размеров ПК в нейронах гипоталамуса и переднебазального мозга говорит об усилении выработки нейротрансмиттеров и нейроромонов, тогда как именно элевационная теория основывается на возрастном увеличении уровня гормонов и повышении чувствительности гипоталамуса. С другой стороны, полученные результаты свидетельствуют и в пользу теории В.В. Фролькиса и современных гипотез о включении нейропластичности в процессе старения. Увеличение размеров ПК нейронов, а следовательно, и их метаболической активности на фоне сокращения числа синапсов можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, возникающую в пожилом и старческом возрасте. Использование возрастной периодизации ВОЗ в отношении изменений ПК в нейронах, в принципе, оправдано.

Если размеры ПК изменялись в процессе старения, то их наблюдали, как правило, в 3-й и/или 4-й возрастных группах. Безусловно, реакция различных структур мозга в процессе старения неодинакова и не все морфологические и функциональные параметры могут строго соответствовать существующим возрастным рамкам классификации ВОЗ. В связи с этим, нельзя не согласиться с существующими мнениями о том, что возрастная периодизация не всегда отражает точную возрастную норму для определённых структур или функциональных систем. На приведенных графиках (см. рисунок) видно, что, например, в ММЯ значения ПК в возрасте 58 лет (средний возраст по классификации) соответствуют средним значениям группы пожилых людей (60–74 года), а размеры ПК у лиц 68–70 лет соответствуют значениям 80-летних.



Графики, демонстрирующие площадь ПК в нейронах базального ядра Мейнерта (БЯМ), вертикального ядра диагонального поля Брока (ВЯДБ), медиального мамиллярного (ММЯ), туберомамиллярного (ТМЯ) и супраоптического (СОЯ) ядер во всей изученной популяции (индивидуальные показатели отмечены белыми кружками) и его средние значения в четырёх возрастных группах (гистограммы: 1 — молодые (25–44 года), 2 — средний возраст (45–59 лет), 3 — пожилые (60–74 года), 4 — старческий возраст (75–80 лет))

Выводы

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют увеличение размеров пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи) в большинстве изученных структур головного мозга при старении. Соответствие этих изменений возрастной классификации ВОЗ подтверждают теории старения В. М. Дильмана и В. В. Фролькиса.

Литература

1. Голуб В.В. Гипоталамус как возможный модулятор темпов развития и старения млекопитающих // Рос. хим. журн. 2009. №3. С. 37–44.
2. Ишунина Т.А. Кортиковые и подкорковые структуры мозга человека при старении и болезни Альцгеймера // Морфол. ведомости. 2011. № 4. С. 83–97.
3. Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control and its role in development // Lancet. 1971. Vol. 1(7711). P. 1211–1219.

4. *Finch C.E.* Neurons, glia and plasticity in normal brain aging // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. S123–127.
5. *Frolkis V.V.* Aging, antiaging, ontogenesis and periods of age development // *Gerontology*. 1999. Vol. 45. P. 227–232.
6. *Glorioso C., Sibille E.* Between destiny and disease: genetics and molecular pathways of human central nervous system aging // *Prog. Neurobiol.* 2011. Vol. 93. P. 165–181.
7. *Haug H., Kuhl S., Mecke E. et al.* The significance of morphometric procedures in the investigation of age changes in cytoarchitectonic structures of human brain // *J. Hirnforsch.* 1984. Vol. 25. P. 353–374.
8. *Ishunina T.A., Unmehopa U.A., Van Heerikhuizen J.J. et al.* Metabolic activity of the human ventromedial nucleus neurons in relation to sex and aging // *Brain Res.* 2001. Vol. 893. P. 70–76.
9. *Jellinger K.A., Attems J.* Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 15. P. 29–43.
10. *Salthouse T.A.* Mechanisms of age-cognition relations in adulthood. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ., 1996.
11. *Swaab D.F.* The human hypothalamus: basic and clinical aspects. II. Neuropathology of the human hypothalamus and adjacent structures // In: *Handbook of Clinical Neurology*. Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. (eds.). Amsterdam: Elsevier, 2004. Vol. 80. 3rd series. Vol. 2. P. 632.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 621–624

T.A. Ishunina

**LAMELLAR COMPLEX CHANGES IN THE HUMAN BASAL FOREBRAIN
AND HYPOTHALAMIC NUCLEI NEURONS IN DIFFERENT AGE GROUPS**

Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: ishunina@gmail.com

In the present study the lamellar complex (LC, Golgi complex) changes in the major cholinergic nuclei of the human basal forebrain — the nucleus basalis of Meynert (NBM), the vertical nucleus of the diagonal band of Broca (VDB) and hypothalamus — the tuberomammillary (TMN), the medial mammillary (MMN) and supraoptic (SON) nuclei were analyzed considering the WHO aging classification. The increase in the size of the LC was present in NBM, MMN and SON in the 3rd age group of elderly people (60–74 years of age), in the VDB — in the 4th group (75–89 years of age), whereas in the TMN LC changes were not apparent. In conclusion, the WHO aging classification reflects the LC values age ranges and can be used to estimate age-related alterations of this parameter. The increase in the size of the neuronal LC in elderly people may represent the compensatory reaction of neuroplasticity triggered by the aging process.

Key words: *cholinergic nuclei of the basal forebrain, hypothalamus, aging, WHO age classification, lamellar complex*

Л. А. Бондаренко¹, Т. В. Горбач², В. А. Козак¹

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ СУТОЧНЫХ РИТМОВ КОНЦЕНТРАЦИИ АДРЕНАЛИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В КРОВИ В МЕХАНИЗМЕ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ГИПОПИНЕАЛИЗМЕ, ИНДУЦИРОВАННОМ ДЛИТЕЛЬНОМ КРУГЛОСУТОЧНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ

¹ Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины, Украина, 61002 Харьков, ул. Артема, 10; e-mail: chrono@bk.ru; ² Харьковский национальный медицинский университет, Украина, 61002 Харьков, пр. Ленина, 4; e-mail: GVGIpatology@yandex.ru

На молодых половозрелых кроликах-самцах изучены изменения суточных ритмов концентрации в крови адреналина и норадреналина в динамике развития гипопинеализма, индуцированного длительным (в течение 5 мес) круглосуточным освещением небольшой (30–40 люкс) интенсивности. Установлено, что свет в ночное время приводит к значительному увеличению уровня обоих катехоламинов, что указывает на активацию симпатико-адреналовой системы (САС) подобно тому, как это имеет место при старении и при стрессе (стресс-возраст-синдром, по В. В. Фролькису). Выявлены суточные особенности реакции САС на световой стресс. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что одним из механизмов сокращения продолжительности жизни при гипопинеализме является чрезмерная и длительная активация САС.

Ключевые слова: гипопинеализм, адреналин, норадреналин, симпатико-адреналовая система, старение

На основании данных, полученных ранее в лаборатории хроноэндокринологии Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины, по изучению последствий длительного круглосуточного освещения на функционирование желез внутренней секреции было установлено развитие признаков ускоренного старения пинеальной, щитовидной, поджелудочной, надпочечниковых и половых желез, что проявлялось в виде гипопинеализма [8, 12], гипотиреоза [6], метаболического синдрома [9], гипокортицизма [7] и гипогонадизма [5].

В наших предыдущих исследованиях у молодых половозрелых кроликов был отмечен ярко выраженный суточный ритм мелатонина с максимумом ночью и минимумом днем [8]. Через 1 мес после начала световой экспозиции у подопытных

животных концентрация мелатонина в крови в ночное время падала до низких дневных значений; кроме того, дневной уровень этого гормона тоже уменьшался вдвое. Эти данные указывают на развитии абсолютной мелатониновой недостаточности. В этот срок наблюдения отмечали некоторые изменения структуры пинеальной железы, свидетельствующие о том, что данные клетки работают с большим перенапряжением. Мы точно не знаем, какие биологически активные вещества они продуцируют, но с большой степенью вероятности можем предположить, что это серотонин и нейрорепептиды, поскольку их биосинтез в пинеальной железе стимулируется светом. Так или иначе, через 1 мес после начала эксперимента структура органа еще была сохранена, поэтому речь может идти о диспинеализме, для которого характерным является перераспределение фракций синтезированных гормонов [12].

Далее, через 3–5 мес после начала световой экспозиции в структуре органа отмечали ярко выраженные изменения, которые характеризуются, прежде всего, утратой нейроэндокринной ткани, происходящей вследствие гибели большинства пинеалоцитов путем апоптоза. На месте погибших нейроэндокринных клеток образуются пустоты, а клетки, еще оставшиеся в структуре органа, в своем большинстве обнаруживают признаки маргинации ядерного хроматина, что указывает, в свою очередь, на начало их гибели путем апоптоза [12]. Опираясь на полученные данные, можно утверждать, что в результате длительного (3–5 мес) круглосуточного освещения мы получили модель истинного гипопинеализма, в основе которого лежит резкое уменьшение биосинтеза и секреции не только мелатонина, но и других биологически ак-

тивных веществ индольной и пептидной природы, что в естественных условиях наблюдают лишь при старении.

Для дополнения имеющихся представлений о состоянии эндокринной системы при гипопинеализме в последние годы мы проводили исследования по изучению влияния гипопинеализма на надпочечники. Этот аспект проблемы представляет особый интерес для геронтологии, поскольку, как известно, процесс старения характеризуется проявлением комплекса гормональных и метаболических изменений, которые являются типичными для общего адаптационного синдрома и указывают на состояние хронического стресса, которое академик В. В. Фролькис назвал стресс-возраст-синдром [15]. К ним относят увеличение концентрации в крови адреналина, вазопрессина, АКТГ, кортизола, субстанции ρ , холестерина, свободных радикалов и продуктов свободнорадикального повреждения клеток на фоне снижения уровня тиреоидных гормонов и тестостерона. При этом снижается толерантность к углеводам, изменяется реактивность сердца и сосудов, развивается гиперкоагуляция, иммунодепрессия, гиперхолестеринемия, изменяется баланс положительных и отрицательных эмоций [3, 14].

В обзоре «Стресс-возраст-синдром» В. В. Фролькис [15] провел сравнительную оценку изменений, наступающих при стрессе и при старении, и нашел их поразительное сходство.

А что же происходит при гипопинеализме? Гипопинеализм представляет собой нейроэндокринное заболевание, характеризующееся подавлением биосинтеза и секреции всех биологически активных веществ индольной и пептидной природы из-за прогрессирующей гибели пинеалоцитов — гормонпродуцирующих клеток пинеальной железы. В естественных условиях это происходит при старении, а при искусственном подавлении мелатонинобразующей функции пинеальной железы светом в ночное время и в молодом возрасте, как это было установлено в ряде научных лабораторий, и в нашей в том числе.

В настоящее время можно считать установленным участие мелатонина в предупреждении процессов старения [1]. Еще на основании работ W. Pierpaoli, проведенных во второй половине прошлого века [16], стало известно, что чем дольше сохраняется гормональная активность пинеалоцитов, тем дольше происходит регулярное формирование ночного пика мелатонина и тем больше продолжительность жизни. И наоборот, на фоне мелатони-

новой недостаточности продолжительность жизни сокращается.

Использование света в темное время суток для подавления формирования ночного пика мелатонина в пинеальной железе давно и успешно применяется в экспериментальных исследованиях. Проф. В. Н. Анисимов называет свет в ночное время суток «световым загрязнением» [11], а некоторые ученые рассматривают его как стрессорное воздействие на основании того, что мелатонин считается антистрессорным гормоном, ограничивающим повреждающее действие глюкокортикоидов при стрессе [2].

Относительно взаимоотношений эпифизарного мелатонина и надпочечниковых катехоламинов данные литературы неоднозначны [17, 18], а данные о хронобиологических изменениях концентрации этих биогенных аминов при гипопинеализме отсутствуют.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение в динамике хронобиологических особенностей последствий гипопинеализма для гормональной активности мозгового слоя надпочечников.

Материалы и методы

Работа выполнена на 16 молодых половозрелых кроликах, которых содержали при разных световых режимах: в исходном состоянии — в условиях естественной смены дня и ночи, а далее — в условиях круглосуточного освещения с целью моделирования у них экспериментального гипопинеализма. Днем использовали естественный солнечный свет, ночью — неяркий электрический. Интенсивность освещения в клетках составляла 30–40 люкс. Продолжительность эксперимента — 5 мес.

В хронобиологических экспериментах у контрольных и подопытных животных оценивали гормональную активность мозгового слоя надпочечников. Для этого кровь из краевой вены уха собирали в разное время суток (в 2, 8, 14 и 20 ч, соответственно) в исходном состоянии, а также через 1, 3 и 5 мес после начала круглосуточной световой экспозиции.

Для оценки состояния симпатико-адреналовой системы у контрольных и подопытных животных определяли концентрацию адреналина (А) и норадреналина (НА) в крови методом колоночной хроматографии на колонках с сильнокислой катионообменной смолой Dowex 500 w×4, 200–400 mesh,

натриевая форма, с последующим количественным флюориметрическим анализом. Количественное определение указанных катехоламинов производили на спектрофлюориметре «Hitachi-M» (Япония) при использовании светофильтров с длиной волны 380/505 нм для адреналина и 395/485 нм для норадреналина [13].

Статистическую обработку данных производили методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 5,0 for Windows с использованием пакета прикладных программ фирмы Microsoft Excel 5.0. Достоверность изменений показателей между группами оценивали при использовании *t*-критерия Стьюдента. Расхождения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время можно считать доказанным наличие суточного ритма концентрации А и НА в крови, а также экскреции этих катехоламинов с мочой у людей с максимумом утром (в 8 ч) и минимумом ночью (в 2 ч). В отличие от крыс — животных, ведущих сумеречный образ жизни, в связи с чем пик обоих катехоламинов у них сдвинут на 14 ч, у кроликов суточный ритм А и НА аналогичен таковому у человека и обнаруживает максимум в 8 ч утра [4].

Данные, характеризующие динамику суточных ритмов концентрации А в крови у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением, приведены в табл. 1.

Как видно из данных таблицы, у подопытных животных через 1 мес после начала световой экспозиции концентрация А в крови была существенно изменена, однако в разное время суток эти изменения были разнонаправленными. Так, на фоне дефицита мелатонина ночью уровень А был увеличен вдвое ($p < 0,001$), днем — почти втрое ($p < 0,001$), а вечером — в 3,7 раза, в то время как утром, наоборот, концентрация А в крови падала и составляла всего 77,7 % относительно показателя у животных контрольной группы, условно принятого за 100 %.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что адреномедуллярная система чутко реагирует на такой негативный фактор, как свет в ночное время, однако в этой системе уже в течение первого месяца после начала эксперимента формируется ярко выраженный десинхроноз относительно гормональной активности энтерохромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников.

Если суммировать показатели концентрации А в крови в течение суток, то у кроликов контрольной группы этот показатель составит 4,47 нмоль/л, а у подопытных (1 мес круглосуточного освещения) — 7,85 нмоль/л, то есть 175,6 % от нормы. Эти результаты указывают на безусловную активацию адреналинсинтезирующей функции надпочечников в этот срок наблюдения.

В то же время, если опираться на данные утреннего определения концентрации А в крови у кроликов, подвергнутых круглосуточному освещению в течение 1 мес, следовало бы сделать противополо-

Таблица 1

Изменения суточных ритмов адреналина в крови у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением, нмоль/л

Группа	Условия опыта	Статистический показатель	Время суток			
			ночь	утро	день	вечер
1-я	Исходное состояние	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	$n=14$ 0,45±0,02	$n=14$ 2,38±0,11**	$n=14$ 1,00±0,06**	$n=14$ 0,64±0,03*
2-я	Круглосуточное освещение 1 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{1-2}	$n=10$ 0,98±0,05 <0,001	$n=8$ 1,85±0,15** <0,01	$n=10$ 2,94±0,12** <0,001	$n=8$ 2,38±0,23** <0,001
3-я	Круглосуточное освещение 3 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{1-3} P_{2-3}	$n=10$ 2,37±0,16 <0,001 <0,001	$n=6$ 1,13±0,10** <0,001 <0,01	$n=10$ 3,69±0,31** <0,001 <0,01	$n=7$ 1,75±0,19*** <0,001 0,5 < $p < 0,1$
4-я	Круглосуточное освещение 5 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	$n=16$ 1,71±0,12 <0,001 <0,001 <0,01	$n=7$ 4,66±0,31** <0,001 <0,001 <0,001	$n=16$ 0,86±0,06** >0,05 <0,001 <0,001	$n=7$ 3,58±0,23** <0,001 <0,01 <0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,01$ по сравнению с показателем ночи; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателем ночи; *n* — число животных

ложный вывод, поскольку при взятии крови в 8 ч утра этот показатель уменьшался ($p < 0,01$).

Показатели, полученные в данном фрагменте исследования, имеют не только теоретическое значение в плане выявления причин возникновения и развития десинхроноза в симпатико-адреналовой системе, но и чисто практические, поскольку в клинической практике у больных (в частности, с подозрением на заболевание надпочечников) кровь всегда собирают в 8 ч утра натощак.

Продление содержания подопытных животных в условиях круглосуточного освещения до 3 мес выявило аналогичные, но более ярко выраженные изменения концентрации А в крови. Так, ночью этот показатель был увеличен в 5,26 раза, днем — в 3,7 раза, вечером — в 2,73 раза, в то время как утром данный показатель составлял всего лишь 47,5 % от исходного состояния.

Суммарный показатель суточной продукции А в этот срок наблюдения составил 8,94 нмоль/л, что вдвое выше, чем в исходном состоянии. При анализе данных этого фрагмента исследования привлекает внимание тот факт, что на фоне общего десинхроноза адреналинсинтезирующей функции надпочечников наиболее яркие изменения происходят ночью и утром — то есть в периоды минимальной (ночь) и максимальной (утро) гормональной активности энтерохромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников в условиях естественной смены дня и ночи.

Через 1 мес после начала эксперимента амплитуда суточных колебаний концентрации А в крови у подопытных животных заметно уменьшалась с $1,93 \pm 0,07$ до $0,87 \pm 0,10$ нмоль/л ($p < 0,001$), а через 3 мес вообще происходила инверсия суточного ритма, когда ночная продукция гормона вдвое превышала утреннюю. В этот срок наблюдения амплитуда суточных колебаний составляла $1,24 \pm 0,13$ нмоль/л, однако с противоположным знаком.

Результаты обследования подопытных кроликов через 5 мес после начала световой экспозиции, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что обнаруженные в предыдущий срок наблюдения изменения еще более усиливаются. Так, в этой группе животных ночная концентрация А в крови превышала контрольные значения в 3,8 раза ($p < 0,001$), вечерняя — в 5,6 раза ($p < 0,001$), в то время как дневные показатели статистически нормализовались. Особое внимание в этот срок наблюдения привлекал тот факт, что сниженная в предыдущие сроки проведения эксперимента утренняя концентрация А почти вдвое увеличивалась ($p < 0,001$).

В этот срок наблюдения акрофаза снова проявлялась утром, однако батифаза сдвигалась с ночи на день; амплитуда суточных колебаний концентрации А в крови составляла $3,8 \pm 0,18$ нмоль/л и являлась самой высокой за все сроки наблюдения. Суммарная концентрация А в сутки через 5 мес после начала эксперимента у кроликов на фоне длительного нелеченого гипопинеализма составляла 10,81 нмоль/л, или 241,8 % от нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что чрезвычайное напряжение адреномедулярного аппарата надпочечников не только сохраняется в течение 5 мес после начала моделирования гипопинеализма путем круглосуточного освещения подопытных животных, но и нарастает во времени, поэтому в конце эксперимента достигает наибольших величин. Выявленные изменения адреналинсинтезирующей активности мозгового слоя надпочечников происходят неравномерно в течение суток; их следует рассматривать как основу для развития десинхроноза не только гормональной активности адреномедулярного аппарата надпочечников при гипопинеализме, но и других органов и систем, к регуляции которых причастен А.

Суточные изменения концентрации НА в крови у кроликов с гипопинеализмом, вызванным длительным круглосуточным освещением, приведены в табл. 2. Как свидетельствуют эти данные, НА в норме тоже присуще наличие суточного ритма с минимумом ночью и максимумом утром.

Через 1 мес после начала световой экспозиции концентрация НА в крови увеличивалась днем ($p < 0,001$) и составляла 135,2 % относительно дневных показателей в исходном состоянии, одновременно уменьшалась утром ($p < 0,001$) и составляла 75,1 % относительно утреннего контроля, условно принятого за 100 %. В этот срок наблюдения показатели уровня НА в крови ночью и вечером не обнаруживали статистически значимых изменений и оставались стабильными.

Приведенные данные указывают на то, что круглосуточное освещение отражается и на состоянии норадренергической активности организма, вызывая десинхроноз, который проявляется инверсией ритма, однако только в светлое время суток (утро—день).

Через 3 мес после начала эксперимента утренняя концентрация НА в крови оставалась пониженной относительно показателей исходного состояния ($p < 0,001$), однако в меньшей степени, чем в предыдущий срок наблюдения (1 мес), и составляла 82 % относительно показателей в ис-

Изменения суточных ритмов концентрации НА в крови у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением, нмоль/л

Группа	Условие опыта	Статистический показатель	Время суток			
			ночь	утро	день	вечер
1-я	Исходное состояние	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	$n=14$ 4,06±0,17	$n=14$ 7,96±0,19*	$n=14$ 5,54±0,24*	$n=14$ 5,55±0,18*
2-я	Круглосуточное освещение 1 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ p_{1-2}	$n=10$ 4,35±0,24 >0,05	$n=8$ 5,98±0,23** <0,001	$n=10$ 7,49±0,17** <0,001	$n=8$ 5,38±0,24* >0,05
3-я	Круглосуточное освещение 3 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ p_{1-3} p_{2-3}	$n=10$ 4,67±0,23 >0,05 >0,05	$n=6$ 6,53±0,27** <0,001 >0,05	$n=10$ 6,11±0,24** 0,05< p <0,1 <0,001	$n=7$ 5,62±0,22* >0,05 >0,05
4-я	Круглосуточное освещение 5 мес	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ p_{1-4} p_{2-4} p_{3-4}	$n=16$ 5,31±0,25 <0,001 <0,001 >0,05	$n=7$ 9,15±0,50** <0,05 <0,001 <0,01	$n=16$ 3,97±0,30* <0,001 <0,001 <0,001	$n=7$ 7,25±0,42** <0,01 <0,01 <0,01

ходном состоянии. Дневной уровень НА в крови, повышенный в предыдущий срок, у подопытных кроликов через 3 мес после начала эксперимента немного снизился (до 110,3%) и статистически только обнаруживал тенденцию к увеличению относительно исходного состояния ($0,05 < p < 0,1$). Ночные и вечерние значения концентрации НА в крови у кроликов с гипопинеализмом и в этот срок наблюдения оставались стабильными.

Анализируя результаты этого фрагмента работы, следует отметить, что в динамике и на фоне углубления последствий гипопинеализма инверсия ритма НА, которая проявляется через 1 мес после начала эксперимента, через 3 мес сменяется нивелированием ритма. Важно обратить внимание на то, что эти изменения также происходят в светлое время суток (утро—день), в то время как в темный период (вечер—ночь) показатели норадренергической активности не испытывают статистически достоверных изменений ($p > 0,05$ в обоих случаях).

В конце эксперимента (через 5 мес после начала моделирования гипопинеализма путем круглосуточного освещения) обнаруживали наиболее отчетливые изменения показателей концентрации НА в крови, которые проявляются в любое время суток. В этот срок наблюдения утренние показатели концентрации НА в крови достигают наивысших величин — $9,15 \pm 0,50$ нмоль/л, что составляет 115% относительно показателя в исходном состоянии ($p < 0,05$), который и так характеризуется как акрофаза. На этом фоне дневные показатели концентрации НА в крови резко падают не только по сравнению с показателями предыдущих сроков

исследования, но и с показателями в исходном состоянии ($p < 0,001$ во всех случаях) и составляют 71,6% от нормы.

Особое внимание привлекают данные относительно значительного увеличения уровня НА в крови в темное время суток в этот срок наблюдения. Так, через 5 мес после начала эксперимента ночная концентрация НА увеличивалась ($p < 0,001$) и составляла 130,5% относительно показателей в исходном состоянии. Аналогичное увеличение этого показателя мы наблюдали и в вечернее время (до 130,6%; $p < 0,01$).

Таким образом, норадренергическая система отвечает сбоем своего суточного ритма в ответ на гипопинеализм, индуцированный круглосуточным освещением, инверсией ритма через 1 мес, нивелированием ритма через 3 мес и ярко выраженным десинхронозом через 5 мес после начала эксперимента.

Подводя итог, следует отметить, что длительный нелеченый гипопинеализм, индуцированный таким себе «невинным» раздражителем, как яркий свет, включенный в ночное время, приводит к очень серьезным нарушениям функционирования симпатико-адреналовой системы, характеризующимся усилением адренергической активности, причем гормонального ее звена в большей степени, чем медиаторного, а также к десинхронозу в симпатико-адреналовой системе.

В естественных условиях такую картину наблюдают в старости. Опираясь на представленные выше данные, можно утверждать, что изменения, известные как стресс-возраст-синдром, несложно

получить и в молодом возрасте путем длительного освещения в ночное время. Как показали исследования, проведенные нами ранее, у кроликов с гипопинеализмом отмечают не только признаки ускоренного старения, но и преждевременную смерть [10].

Таким образом, результаты исследования внесли свою лепту в формирование общей концепции, суть которой состоит в том, что гипопинеализм следует рассматривать как весомый фактор, ускоряющий процессы старения, во всяком случае такой важной регуляторной системы, как симпатико-адреналовая.

Литература

1. Анисимов В.Н. Влияние мелатонина на процесс старения // В сб.: Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика, 2004. С. 223–237.
2. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь: СтГМА, 2006.
3. Барабой В.А., Резников О.Г. Физиология, биохимия и психология стрессу. Київ: Інтерсервіс, 2013.
4. Бондаренко Л.А., Горбач Т.В., Козак В.А. Суточная динамика концентрации адреналина и норадреналина в крови у молодых половозрелых кроликов // Пробл. эндокрин. патол. 2012. № 4. С. 96–100.
5. Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Сотник Н.Н., Черевко А.Н. Гормональные и структурные корреляты нарушения функциональной активности семенников в условиях избытка света // Фотобиол. и фотомед. 2007. Т. 5. № 1–2. С. 70–75.
6. Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Сотник Н.Н., Черевко А.Н. Изменение структуры и функции щитовидной железы в условиях экспериментального гипопинеализма // Пробл. эндокринологии. 2011. № 2. С. 32–35.
7. Бондаренко Л.О., Губина-Вакулик Г.И., Сергиенко Л.Ю. та ін. Динаміка змін функціонування гіпофізарно-адренокортикальної системи при гіпопінєалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням // В кн.: Пріоритетні питання розвитку клінічної ендокринології в Україні на сучасному етапі. Київ, 2012. С. 10.
8. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н. и др. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патол. 2005. № 4. С. 38–45.
9. Бондаренко Л.А., Полтораки В.В., Сергиенко Л.Ю. та ін. Гіпопінєалізм і метаболічний синдром // Ендокринологія. 2007. Т. 12. С. 18.
10. Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Геворкян А.Р. и др. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения и преждевременной смерти // В кн. Световой режим, старение и рак: Сб. научн. трудов II Рос. симпози. с междунар. участием. Петрозаводск: Петропресс, 2013. С. 18–26.
11. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск: Петропресс, 2012.
12. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 92–95.
13. Матлина Э.Ш., Рахманова Т.В. Методы определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в тканях // В сб.: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. М., 1967. С. 136–143.
14. Резников А.Г. Эндокринологические аспекты стресса // Міжнародний ендокринологічний журн. 2007. № 10. С. 103–111.
15. Фролькис В.В. Стресс-возраст-синдром // Физиол. журн. 1991. № 3. С. 3–10.
16. Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // Proc. nat. Acad. Sci USA. 1994. Vol. 91. № 2. P. 787–791.
17. Wang M., Yokotany K., Nakamura K. et al. Melatonin inhibits the central sympatho-adrenomedullary outflow in rat // Jpn. J. Pharmacol. 1999. Vol. 81. № 1. P. 29–33.
18. Wurtman R.J. Stress and the adrenocortical control of epinephrine synthesis // Metabolism. 2002. Vol. 51. № 6. P. 11–14.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 625–630

L. A. Bondarenko¹, T. V. Gorbach², V. A. Kozak¹

ROLE OF THE CHANGE OF DAILY RHYTHMS OF ADRENALINE AND NORADRENALINE CONCENTRATION IN BLOOD IN THE MECHANISM OF ACCELERATED AGING IN HYPOPINEALISM INDUCED BY A LONG PERIOD OF DAY AND NIGHT LIGHTING

¹V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, AMS of Ukraine, 10 ul. Artema, Kharkov 61002, Ukraine; e-mail: chrono@bk.ru; ²Kharkov National Medical University, 4 pr. Lenina, Kharkov 61002, Ukraine; e-mail: GVGlpatology@yandex.ru

In young adult male rabbits circadian rhythms change of blood concentrations of adrenaline and noradrenaline in the dynamics of hypopineal development induced by a long period (5 months) twenty-four-hour lighting of low intensity (30–40 lux) were studied. It was found that the light in the night leads to a significant increase in the levels of both catecholamines, which indicates on the activation of the sympathoadrenal system (SAS), just as it occurs in aging and stress (stress–age–syndrome by V. V. Frolkis). Daily features of SAS reactions to light stress were revealed. Based on these data it can be concluded that one of the reduction mechanisms of life expectancy at hypopineal development is excessive and prolonged activation of SAS.

Key words: hypopineal development, adrenaline, noradrenaline, sympathoadrenal system, aging

Х. С. Вишнякова¹, Л. Г. Веткова², А. М. Алипер^{3, 4}, А. А. Жаворонков^{3, 4}, А. В. Снежкина¹,
А. В. Кудрявцева¹, К. В. Попов¹, Е. Е. Егоров^{1, 5}

ДЕЙСТВИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РОСТА ВОЛОС НАПРАВЛЕННО, ВЕРОЯТНО, ПРОТИВ СТАРЕНИЯ ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ: ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА МЫШАХ И ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ*

¹ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32; ² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н. Ф. Гамалеи РАН, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18; ³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва, Москва 117997, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ Pathwaypharmaceuticals, Limited, Rooms 2702–3, 27/F Bank of East Asia Harbour View CTR 56, Gloucester Rd., Wan Chai, Hong Kong SAR; ⁵ Московский физико-технический институт (государственный университет), 141700 Долгопрудный, Московская обл., Институтский пер., 9; e-mail: yegorov58@gmail.com

Исследовали средство для стимуляции роста волос (ССРВ) на мышах разных линий (*Valb/c*, *СВА*, *С57В1/6* и беспородных). Показано, что длительное применение ССРВ (4–24 мес) достоверно не сказывается на внешнем виде молодых здоровых мышей, но вызывает увеличение размеров волосяных фолликулов. Отрицательных последствий применения ССРВ не обнаружено. Естественные волны роста волос, свойственные мышам, сохраняются. Применение ССРВ на стареющих (более двух лет) мышах с признаками начала облысения ведет к зарастанию плешей в течение 2 мес. Транскриптомный анализ действия ССРВ, проведенный в культуре фибробластов кожи, показал, что средство стимулирует процессы развития и перестройки ткани. Учитывая, что, как было показано ранее, ССРВ стимулирует процессы аутофагии и вызывает гибель клеток, подверженных окислительному стрессу, можно предположить, что общий механизм действия ССРВ состоит в стимуляции регенерации кожи и ее производных за счет повышенной гибели стареющих и поврежденных клеток фолликулов.

Ключевые слова: волосы, облысение, мыши, транскриптом, регенерация, «Satura®Rosta», фибробласты, кожа, воспаление

Хотя проблемы плохого роста волос обычно относят к области косметологии, однако облысение (алопеция) и поседение могут быть отнесены к признакам старения. В последние годы растет интерес к изучению волосяных фолликулов, которые могут стать моделью изучения старения клеток, тканей и человека в целом.

Рост волоса происходит повторяющимися циклами. Различают собственно стадию роста —

анаген, далее наступает стадия дегенерации — катаген, переходящая в телоген — стадию покоя [14]. Волосяной цикл у человека может составлять несколько лет, у мышей он значительно короче (примерно месяц). Стоит отметить, что один и тот же фолликул способен циклически возвращаться к очень интенсивному росту после продолжительного покоя.

Интенсивность метаболизма в фолликуле при росте волоса крайне велика. Начало роста подготавливается посредством запасания материалов и энергии в виде местного развития жировой ткани (адипозы), в которую фолликул как бы опускается в начале анагена. Усиленно развивается местное кровообращение, что можно видеть по кровенаполнению сосудов. У грызунов, в частности мышей, в отличие от человека, наблюдают синхронизацию роста фолликулов в различных областях кожи, что сопровождается циклическими изменениями толщины кожи за счет развития и деградациии жировой ткани [9].

Существует много типов облысения, которые различаются по степени проявления и механизмам развития. Чаще всего (примерно в 90 % случаев) встречается андрогенетическая алопеция. Она характеризуется появлением у мужчин зон облысения в лобной и теменной областях; у женщин происходит прореживание волос в тех же местах. В процессе облысения наблюдают укорочение волосяных циклов за счет уменьшения анагена, что ведет к миниатюризации фолликулов, превращению во-

* Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации (соглашение № 8127).

лос в пушковые вплоть до их полного исчезновения. Процесс вовлекает все волосы в определенной зоне. Андрогенетическая алопеция развивается после 50 лет у половины мужчин, а после 60 лет — у половины женщин [13]. Хотя андрогенетическая алопеция не оказывает существенного влияния на здоровье, часто она приводит к психоэмоциональному стрессу и значительно ухудшает качество жизни.

Механизмы развития андрогенетической алопеции сравнительно хорошо изучены. С ранних 40-х гг. известно, что процесс опосредуется андрогенами [6]. Коротко, андрогенетическая алопеция характеризуется повышением чувствительности клеток дермальной папиллы в специфических районах тела к тестостерону, что приводит к повышенной продукции ими ряда цитокинов ($TGF-\beta$ и $DKK-1$), которые подавляют рост волос [7].

Развитие андрогенетической алопеции происходит достаточно медленно (годами и десятилетиями), после изменения гормонального статуса, поэтому мы предполагаем, что и в развитии этой патологии должны участвовать механизмы старения. Многие годы бальзам «Satura®Rosta» (ССРВ) используют как эффективное средство для лечения облысения, однако механизм его действия мало изучен. Нами опубликованы две работы, описывающие действие ССРВ на волосы человека и на клетки в культуре [1, 16]. В данной работе мы ставили целью изучить влияние бальзама ССРВ на кожу и волосы лабораторных мышей в длительных опытах, оценить возможное появление побочных эффектов, а также посмотреть — на уровне работы генов — какие процессы индуцирует ССРВ.

Материалы и методы

ССРВ. Бальзам «Satura®Rosta» производится фирмой «Proprico Inc.» (Великобритания) с 1989 г. и является средством для стимуляции роста волос (ССРВ). За это время он показал высокую эффективность в лечении облысения в России, США, Великобритании, Израиле и других странах. Точный состав препарата является коммерческой тайной фирмы «Proprico Inc.». Фирма предоставила авторам основу бальзама «Satura®Rosta», которая составляет 5% коммерческого препарата, а генеральный директор фирмы доктор Г. В. Зигмонд сообщила, что основа состоит из переработанного экстракта разных водорослей. Эту основу мы использовали в дальнейшем

для работы с клетками (1% спиртовой раствор). Во всех опытах на мышах использовали стандартный бальзам «Satura®Rosta».

Опыты на мышах. Мышей содержали в виварии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи и кормили *ad libitum*. Использовали группы по 5–10 опытных и контрольных мышей линий *СВА*, *Balb/c*, *C57Black/6* и белых беспородных. ССРВ наносили 3 раза в неделю на спину мышей в районе между лопаток по 2 капли (примерно 100 мкл) и размазывали. Опыты продолжались от 4 мес до 2 лет.

Гистологическое исследование. Получаемые образцы кожи фиксировали 4% раствором формальдегида на фосфатном солевом буфере ($pH=7,2$), после чего их заключали в парафин и готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Умерщвление животных проводили с помощью глубокого эфирного наркоза.

Культура клеток. Первичная культура кожных фибробластов взрослого человека (штамм 1608) была любезно предоставлена С. М. Тереховым (МГНЦ РАМН). Клетки росли в среде DMEM («ПанЭко», РФ) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («HyClone», США), 2 mM L-глутамина («ПанЭко», РФ) и 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», РФ) при 37 °C и 5% CO_2 .

Получение транскриптомных данных. Транскриптомные данные получали методом секвенирования (*RNA-seq*). Для выделения РНК использовали специализированный набор «ZR RNA MiniPrep» («ZymoResearch», США). Качество выделенной РНК проверяли на приборе «Agilent 2100 Bioanalyzer» («Agilent Technologies», США). Параметр RIN для РНК составлял не меньше 7. Качество библиотек проверяли на биоанализаторе «Agilent 2100», концентрацию библиотек оценивали с помощью ПЦР в реальном времени на приборе «Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System» («Applied Biosystems», США). ДНК-кластеры генерировали на приборе *sBot* по методике, описанной в протоколе фирмы «Illumina». Полученную на *sBot* проточную ячейку с кластерами секвенировали на полногеномном секвенаторе «Illumina HiSeq 2000».

Методика анализа транскриптома. Для функционального анализа полученных данных было использовано программное обеспечение и база данных MetaCore™ (Gene GO, Thomson Reuters, NY). Дифференциально экспрессируемые считали гены, чей уровень экспрессии был из-

менен (повышен либо понижен) более чем в 2 раза по сравнению с нормой (порог дифференциальной экспрессии: $|\log_2(\text{fold-change})| > 1$). В результате анализа функциональных онтологий MetaCore были получены наиболее обогащенные дифференциально экспрессируемые генами метаболические карты (MetaCore Maps), сети (MetaCore Networks) и процессы GO (GO Processes). Для определения уровня значимости обогащения использовали расчет значений p -value по формуле гипергеометрического распределения. Наиболее значимыми считали биологические процессы с наименьшим значением p -value. Для удобства использовали отрицательный десятичный логарифм значения p -Value ($-\log(p\text{-Value})$).

Результаты и обсуждение

Длительное применение ССРВ увеличивает размеры волосяных фолликулов. Был проведен ряд опытов по длительному применению ССРВ на четырех разных видах мышей — Balb/c, CBA, C57Bl/6 и беспородных. На начальных стадиях экспериментов было задействовано около 200 молодых (2–3 мес) мышей. Препарат наносили на спину между лопаток и размазывали по спине. Через несколько часов можно было наблюдать более широкое распределение препарата, который был виден благодаря своей желтоватой окраске на белых мышах. На следующий день препарат был уже мало заметен, часть его впитывалась, оставшийся на волосах препарат мыши слизывали. Внешний вид шерсти опытных мышей был очень хорош, однако мы не могли с достоверностью отличить опытные от контрольной. Также не было

замечено каких-либо поведенческих особенностей у опытных групп.

Исследование показало, что ССРВ не блокирует волны роста волос, которые можно было наблюдать на длинных срезах кожи. Для того, чтобы исключить влияние волн на результат измерений, мы делали довольно длинные срезы с тем, чтобы в срез попадали зоны с разным периодом волны роста. Чтобы изготавливать такие срезы, была сконструирована специальная камера для фиксации, не позволяющая срезу закручиваться. Несмотря на все старания, годные для сравнения срезы (содержащие разные периоды волны роста) удавалось получить не от всех мышей. В первом опыте (таблица) было 20 мышей, а в таблицу попало 16 образцов. Как видно из данных таблицы, в каждом из десяти проведенных опытов есть тенденция к увеличению размеров фолликулов при действии ССРВ.

ССРВ стимулирует зарастание плешей у стареющих мышей C57Bl/6. Поскольку у молодых мышей волосы растут хорошо, то и стимуляция такого роста не может быть ярко выражена. Было решено провести опыты со стареющими мышами, у которых начались проблемы с ростом волос. Для этого из популяции около 100 мышей в возрасте 2 лет были отобраны две группы по 5 мышей с уже заметными проплешинами. Обработка этих мышей в течение 2 мес с помощью ССРВ привела к значительному, практически полному исчезновению этого косметического дефекта.

Анализ изменения транскриптома клеток при действии ССРВ. В качестве модели для исследования были выбраны культивируемые кожные фибробласты человека. Проллиферативные возможности клеток позволяли получить гомо-

Влияние длительного применения ССРВ на размер волосяных фолликулов мышей

Мыши, линия		Длительность опыта, мес	Ранжирование (по убыванию) внутри каждого опыта по максимальному диаметру фолликула														№ опыта		
			К	О	О	О	О	К	О	К	К	О	К	О	К	О		К	К
Беспородные мыши	самцы	4	К	О	О	О	О	К	О	К	К	О	К	К	О	О	К	К	1
	самки	4	О	О	К	О	К	О	К	К	О	К	–	–	–	–	–	–	2
CBA	самцы	6	О	О	К	К	О	О	О	К	К	К	О	К	К	–	–	–	3
		24	К	О	О	О	К	О	К	О	О	К	К	–	–	–	–	–	4
	самки	6	О	О	К	К	О	К	О	К	О	К	О	К	–	–	–	–	5
		24	О	О	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
Balb/c	самцы	5	О	О	К	О	К	К	О	К	–	–	–	–	–	–	–	–	6
	самки	5	О	К	О	К	О	К	О	К	–	–	–	–	–	–	–	–	7
		24	О	О	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
C57Black/6	самцы	12	О	К	О	О	К	О	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	9
	самки	12	О	О	К	О	О	К	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	10

Примечание. К — контрольная группа; О — опытная группа

генную культуру с долей делящихся клеток около 90 %.

Формальный транскриптомный анализ с помощью программы MetaCore выявил наиболее значимые обогащенные дифференциально экспрессируемыми генами процессы (PathwayMaps): клеточный цикл ($-\log(p\text{-Value})=16$), эпителиомезенхимальный переход ($-\log(p\text{-Value})=7$) и перестройку внеклеточного матрикса ($-\log(p\text{-Value})=6$).

При анализе сетей (ProcessNetworks) самыми значимыми обогащенными процессами оказались: перестройка цитоскелета ($-\log(p\text{-Value})=23$), клеточный цикл ($-\log(p\text{-Value})=22$) и адгезия клеток к внеклеточному матриксу ($-\log(p\text{-Value})=8$).

Анализ метаболических сетей (Metabolic Networks) показал активацию *N*-ацил-сфингозинфосфатного и сфингомиелинового путей ($-\log(p\text{-Value})=7$).

Анализ сущности процессов GO (GO Processes) вновь указал на клеточный цикл, организацию клеточных компонентов, развитие многоклеточного организма, развитие систем, процесс развития и развитие анатомических структур (рисунок).

Еще до подсчетов мы заметили увеличение размеров волосяных фолликулов у животных, обработанных ССРВ. Было проведено сравнение фолликулов, которое показало увеличение размеров при действии ССРВ (см. таблицу). Хотя в каждом отдельном опыте наблюдали лишь тенденцию к

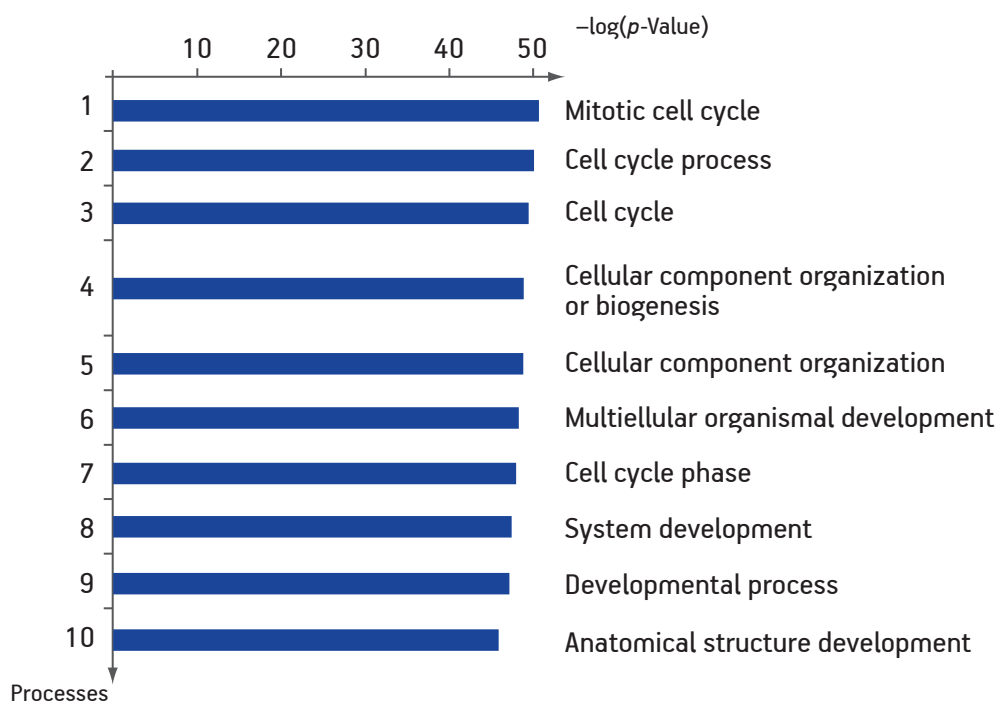
увеличению размера, однако, учитывая 10 проведенных опытов, можно полагать, что вероятность ошибки крайне низка, по крайней мере $p=2^{-10}$, то есть $p<0,001$, и, следовательно, обнаруженные различия очень значимые.

В процессе развития облысения (одного из признаков старения) типичный процесс состоит в прогрессивном уменьшении размеров фолликулов. Значит, с формальной стороны, ССРВ обладает активностью, направленной против старения фолликулов. Ранее нами было показано, что ССРВ оказывает аналогичное действие (увеличение размеров фолликулов) при лечении андрогенетической алопеции у людей [16].

Опыты со стареющими мышами, у которых начали появляться дефекты шерстного покрова, показали, что ССРВ действительно стимулирует рост волос. Вероятно, действие ССРВ в этих опытах происходило по тем же механизмам, что и на молодых мышах, однако удобство модели, когда черные волосы покрывают светлую кожу, позволило легко и наглядно выявить действие препарата.

Формальный транскриптомный анализ сущности процессов с помощью программного обеспечения и базы данных MetaCore показал, что ССРВ стимулирует процессы развития — многоклеточного организма, систем, анатомических структур и просто развития (см. рисунок).

Среди наиболее значимых, обогащенных дифференциально экспрессируемыми генами, процес-



Анализ сущности процессов GO (GO Processes) под влиянием ССРВ

сов можно выделить пять, а именно: клеточный цикл, эпителиомезенхимальный переход, перестройку цитоскелета, перестройку внеклеточного матрикса и изменение адгезии клеток к внеклеточному матриксу. Все эти процессы связаны с перестройкой ткани. В приложении к фибробластам эпителиомезенхимальный переход означает, прежде всего, повышение клеточной подвижности, усиление миграции клеток. Непосредственно с этим связаны перестройка цитоскелета, перестройка внеклеточного матрикса и изменение адгезии клеток к внеклеточному матриксу.

Относительно изменений клеточного цикла, анализ показал, что в результате изменений экспрессии генов должна происходить задержка клеток в G2-M фазах клеточного цикла. Остановка в G2-периоде клеточного цикла характерна для кератиноцитов [5]. Такой результат не был неожиданным, поскольку ранее мы показали, что в этих же условиях в культуре клеток ССРВ не стимулирует пролиферацию клеток [1].

Полученные в работе результаты, вместе с более ранними, позволяют нам сформулировать гипотезу о механизме действия ССРВ. Ранее было показано, что ССРВ вызывает гибель клеток, подверженных окислительному стрессу [1]. В организме к этим клеткам относятся стареющие и поврежденные клетки. Известно, что избирательная элиминация стареющих клеток в организме способна задерживать развитие ассоциированных со старением патологий [2]. Если в фолликуле существуют стареющие и поврежденные клетки, то препарат будет способствовать их элиминации, что должно запускать процесс регенерации, чем и является рост волоса.

Основным субстратом старения волосяного фолликула, вероятно, является его соединительнотканый компонент, состоящий из дермальной папиллы (волосяной сосочек) и оболочек фолликула. Известно, что эпителиальная ткань стареет медленней, чем соединительная [15]. И давно признано, что именно клетки дермальной папиллы являются центром, контролирующим рост волоса [11].

В процессе старения организма угасание функций стволовых клеток во многом определяется не только изменениями самих стволовых клеток, но и старением их микроокружения. Подобным образом, возрастные нарушения функции гемопоэтических стволовых клеток определяются, прежде всего, старением стромальных клеток костного мозга [8]. Аналогично, возрастная саркопения возникает в результате нарушения функционирования мы-

шечных стволовых клеток, вызванного старением их ниши [4].

Если рассматривать фолликул как систему из двух типов клеток — эпителий + соединительная ткань, то видна принципиальная разница между судьбой соответствующих клеток. Много пролиферирующий эпителий периодически обновляется за счет притока стволовых клеток из специальной зоны бальдж (заросток). В это время клетки дермальной папиллы мало обновляются и, безусловно, могут стареть, как это происходит с любыми неделяющимися клетками.

Вероятно, что действие ССРВ не исчерпывается описанными выше процессами. Нами обнаружено, что ССРВ повышает уровень аутофагии в культуре клеток, что также может иметь омолаживающее действие [1]. Если допустить, что в развитии облысения есть компонент, определяемый старением клеток, то умеренное усиление аутофагии способно очистить стареющие клетки от неправильных белков и органелл, тем самым, улучшить их функции, ускорить обмен белков. Действие аутофагии, направленное против процессов старения, многократно описано в литературе [10].

С другой стороны, индукция аутофагии приводит к высвобождению высокоэнергетических продуктов, способных ускорить метаболизм клеток, как это происходит в случае индукции аутофагии в ассоциированных с опухолью фибробластах [3]. Этот процесс может способствовать как росту волоса непосредственно, так и развитию подкожной жировой клетчатки — способа запасания питательных веществ и энергии, что является обязательным условием входа в анаген. Чрезмерное усиление аутофагии может приводить к аутофагической гибели клетки [12]. Стареющие и поврежденные клетки, вероятно, наиболее чувствительны к этому.

Заключение

Таким образом, механизм действия ССРВ может заключаться в избирательной элиминации стареющих клеток фолликула, что приводит к запуску его регенерации. Подобное средство должно стимулировать рост волос при алопециях с различными этиологиями. Возможно, что ССРВ способно действовать не только на волосы, но и на другие ткани, например кожу, усиливая регенерацию при наличии проблем, ассоциированных со старением. Мы полагаем, что ССРВ нуждается в дальнейшем изучении.

Часть экспериментов выполнена на приборной базе ЦКП «ГЕНОМ» ИМБ РАН. Авторы выражают благодарность генеральному директору фирмы «Rogic Inc.» доктору Г.В. Зигмонд за предоставление бальзама «Satura®Rosta» и его основы. Также выражают благодарность С.М. Терехову за предоставленные клетки.

Литература

1. Вишнякова Х.С., Попов К.В., Воротеляк Е.А. и др. Возможная роль активации аутофагии в стимуляции регенерации // Молекул. биол. 2013. Т. 47. № 5. С. 796–805.
2. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // Nature. 2011. Vol. 479. P. 232–237.
3. Capparelli C., Guido C., Whitaker-Menezes D. et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production // Cell Cycle. 2012. Vol. 11. P. 2285–2302.
4. Carlson M.E., Conboy I.M. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 371–382.
5. Gandarillas A., Davies D., Blanchard J.-M. Normal and c-Myc-promoted human keratinocyte differentiation both occur via a novel cell cycle involving cellular growth and endoreplication // Oncogene. 2000. Vol. 19. P. 3278–3289.
6. Hamilton J. Male hormone is prerequisite and incitant in common baldness // Amer. J. Anat. 1942. Vol. 71. P. 415–480.
7. Inui S., Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: from androgen to paracrine mediators through dermal papilla // J. Dermatol. Sci. 2011. Vol. 61. P. 1–6.
8. Ju Z., Jiang H., Jaworski M. et al. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment // Nat. Med. 2007. Vol. 13. P. 742–747.
9. Plikus M.V., Chuong C.-M. Complex hair cycle domain patterns and regenerative hair waves in living rodents // J. Investigat. Dermatol. 2008. Vol. 128. P. 1071–1080.
10. Rubinsztein D.C., Marino G., Kroemer G. Autophagy and aging // Cell. 2011. Vol. 146. P. 682–695.
11. Schmidt-Ullrich R., Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis // Bioessays. 2005. Vol. 27. P. 247–261.
12. Sharma K., Le N., Alotaibi M., Gewirtz D.A. Cytotoxic autophagy in cancer therapy // Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 10034–10051.
13. Sinclair R.D., Banfield C.C., Dawber P.R. Handbook of diseases of the hair and scalp. Oxford, England, Blackwell Science Ltd, 1999. ISBN 0–86542–928–6.
14. Stern K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. P. 449–494.
15. Stern M.M., Bickenbach J.R. Epidermal stem cells are resistant to cellular aging // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 439–452.
16. Vishnyakova K.S., Rozinova V.N., Yegorov Y.E. Satura Rosta preparation restores hair growth and promotes adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells // Int. J. Innovations in Bio-Sci. 2013. Vol. 3. № 2. P. 10–16.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 631–636

K. S. Vishnyakova¹, L. G. Vetkova², A. M. Aliper^{3,4}, A. A. Zhavoronkov^{3,4}, A. V. Snezhkina¹,
A. V. Kudryavtseva¹, K. V. Popov¹, Y. E. Yegorov^{1,5}

PREPARATION STIMULATING HAIR GROWTH POSSIBLY ACTS BY INHIBITING HAIR FOLLICLE AGEING: EXPERIMENTS ON MICE AND TRANSCRIPTOME ANALYSIS

¹ V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, 32 ul. Vavilova, Moscow 119991;

² N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, 18 ul. Gamalei, Moscow 123098;

³ D. Rogachev Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, 1 ul. Samory Mashela, Moscow 117997;

⁴ Pathwaypharmaceuticals, Limited, Rooms 2702–3, 27/F Bank of East Asia Harbour View CTR 56, Gloucester Rd., Wan Chai, Hong Kong SAR; ⁵ Moscow Institute of Physics and Technology, 9 Institutsky per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141700; e-mail: yegorov58@gmail.com

Preparation stimulating hair growth (PSHG) was studied on mice of various strains (*Balb/c*, *CBA*, *C57Bl/6*, and outbred). It was shown that a long-term (44 months) application of PSHG does not reliably affect the appearance of young healthy mice but does induce increase in the hair follicle size. No adverse consequences of the PSHG application were observed. Naturally occurring propagating regenerative hair waves peculiar to mice were preserved. In older mice (more than 2 years) with signs of alopecia, application of PSHG caused an overgrowing of bald patches within two months. Transcriptome analysis of the PSHG effect performed in fibroblast cell culture showed that PSHG stimulates processes of tissue development and remodeling. These observations together with previous findings showing that PSHG stimulates autophagy and induces death of cells subjected to oxidative stress may suggest that the mechanism of the PSHG effect involves stimulation of regeneration of skin and its derivatives owing to more efficient elimination of senescent and damaged follicle cells.

Key words: hair, transcriptome, regeneration, «Satura®Rosta», fibroblasts, skin, inflammation

Ю. В. Румянцева¹, А. Ж. Фурсова¹, Н. Г. Колосова^{1, 2}

РАЗВИТИЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО СТАРЕЮЩИХ КРЫС OXYS КАТАРАКТЫ — БАЗОВОГО ПРИЗНАКА ИХ СЕЛЕКЦИИ*

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; e-mail: rumyantseva@bionet.nsc.ru;² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Ранее показано, что по клиническим проявлениям катаракта у крыс OXYS соответствует сенильной катаракте у людей, что позволило использовать их для исследования патогенеза этого заболевания и оценки эффективности новых способов терапии. Цель настоящего исследования — анализ морфологических изменений хрусталиков у крыс OXYS на разных стадиях катарактогенеза методами световой микроскопии и оценка уровня мРНК генов αA - и αB -кристаллинов в них. Исследовали животных в возрасте 20 дней без клинических признаков катаракты, в 3 мес, когда заболеваемость достигает 100%, и в 12 мес, когда у большинства крыс OXYS изменения хрусталиков соответствуют выраженным стадиям заболевания (контрольная группа — одновозрастные крысы *Wistar*). В хрусталиках у 20-дневных крыс OXYS выявлены небольшие отклонения в упаковке кортикальных волокон, признаки изменения активности транспортных систем и/или межклеточных контактов и компенсаторное, можно полагать, увеличение плотности эпителия хрусталиков и экспрессии генов αA - и αB -кристаллинов. В возрасте 3 мес выявляются и к 12 мес существенно усиливаются нарушения организации капсулы и кортикальных волокон хрусталиков, экспрессия α -кристаллинов становится более низкой, чем у крыс *Wistar*. Недавно снижение экспрессии генов кристаллинов мы выявили и в сетчатке крыс OXYS. Ранняя катаракта — базовый признак их селекции, отбор по которому привел к развитию комплекса признаков преждевременного старения. Это позволяет предположить, что его проявления — раннее развитие ассоциированных со старением заболеваний — могут быть связаны с системными изменениями экспрессии и функций кристаллинов.

Ключевые слова: преждевременное старение, развитие катаракты, кристаллины, крысы OXYS

Как показали исследования последнего десятилетия, созданная в ИЦиГ СО РАН линия крыс OXYS — уникальная генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний. Её история берет начало в 70-е гг. XX в., когда селекцией и инбридингом крыс *Wistar*, чув-

ствительных к катарактогенному эффекту галактозы [6], была создана сублиния *W/SSM* (*Wistar/Салганик—Соловьева—Морозкова*), которую авторы рассматривали как модель наследственной галактоземии. В пяти первых поколениях развитие катаракты вызывали обогащенной галактозой диетой. В дальнейшем отбор проводили по ранней спонтанной катаракте уже без нагрузки галактозой, сыгравшей, возможно, роль мутагена. Наряду с катарактой, в первых поколениях крыс спонтанно развивались кардиомиопатия, сколиоз, эмфиземы, предраковые состояния и некоторые биохимические признаки галактоземии [3], но в дальнейшем оказалось, что не все эти признаки у крыс OXYS проявляются, в том числе — признаки галактоземии, эмфиземы, сколиоз, достаточно поздно развивалась катаракта. Для стабилизации фенотипических признаков и установления инбредного статуса в 58–63-м поколениях крыс OXYS нами было проведено усиление отбора по признаку ранней спонтанной катаракты, что привело к её развитию уже в молодом возрасте [1, 2]. В результате усиления отбора в последующих поколениях устойчиво спонтанно развивается не только катаракта, но и комплекс признаков преждевременного старения. Сегодня мы имеем 103-е поколение крыс OXYS, у которых уже в молодом возрасте, помимо катаракты, развиваются ретинопатия, аналогичная возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у людей [22], остеопороз [25], артериальная гипертензия [8], саркопения [36] и ранние нейродегенеративные изменения мозга, по многим параметрам воспроизводящие картину болезни Альцгеймера [34], ускорена инволюция тимуса [27].

Катаракта остается признаком, по которому контролируется состояние линии. Ранее было показано, что по клиническим и морфологическим параметрам она соответствует сенильной ката-

* Работа поддержана грантом РФФИ 14–04–00376А.

ракте у людей, что позволило использовать крыс OXYS как модель для исследования патогенеза заболевания и оценки эффективности новых способов профилактики и лечения [1, 7, 19, 29, 32, 33]. На крысах OXYS была установлена, а затем подтверждена при исследовании хрусталиков у людей связь развития катаракты с фотохимическими превращениями кинуренина и его производных, выполняющих в хрусталиках роль УФ-фильтров [5, 20, 28, 30, 31, 35]. Мы показали, что при развитой катаракте в хрусталиках у крыс OXYS, как и у людей с сенильной катарактой, снижены содержание восстановленного глутатиона и экспрессия генов α -кристаллинов, которую оценивали по уровню мРНК [4]. Кристаллины — основные белки хрусталиков, обеспечивающие их прозрачность. Снижение экспрессии их генов в клетках эпителия хрусталиков, нарушение шаперонной активности и усиленное накопление посттрансляционных модификаций кристаллинов лежат в основе развития катаракты. Белки хрусталиков у крыс OXYS и Wistar (контрольные группы) разного возраста были исследованы методами масс-спектрометрии нашими коллегами, которые определили процентное содержание α -, β -, и γ -кристаллинов в водорастворимой и нерастворимой фракциях хрусталиков, выявили увеличение их посттрансляционных модификаций с возрастом и при развитии катаракты [21, 37]. В целом, результаты этих исследований укладываются в сложившиеся на сегодня представления о катарактогенезе, однако неожиданными оказались отсутствие отличий от контрольных крыс Wistar в содержании α -кристаллинов при выраженной катаракте и их повышенное содержание в нерастворимой фракции хрусталиков в период активной манифестации заболевания у трехмесячных крыс OXYS. Для выяснения природы этого феномена мы в настоящей работе исследовали уровни мРНК генов αA - и αB -кристаллинов в хрусталиках у крыс OXYS и Wistar (контрольные группы) разного возраста и проанализировали динамику развития катаракты в онтогенезе, используя для объективной характеристики выраженности патологических изменений хрусталиков, наряду с офтальмоскопическим обследованием, методы световой микроскопии и морфометрии.

Материалы и методы

Животные. Эксперименты выполнены на 84 крысах-самцах линий OXYS и Wistar трех возрастных групп (20 дней, 3 мес и 12 мес) на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» ИЦиГ СО РАН.

Животных содержали при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище группами по 5 особей в клетках размером 57×36×20 см при температуре 22±2 °С в условиях фиксированного режима освещения (12 ч свет /12 ч темнота) при свободном доступе к воде и пище — стандартному гранулированному корму для лабораторных животных («Чара», ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия).

Офтальмоскопический осмотр. Офтальмоскопический осмотр проводили после расширения зрачков 1% раствором тропикамида с помощью прямого электрического офтальмоскопа «Beta» (Германия) и ручной щелевой лампы-насадки к нему, а также методами биомикроскопии с помощью щелевой лампы «SL-45 ShinNippon» (Япония). Верификацию и разделение форм и степени зрелости катаракты проводили в соответствии со стандартами классификации AREDS. Результаты осмотров представлены в балах, соответствующих стадиям заболевания: 0 баллов — хрусталик прозрачный; 1 балл — очаговые, нежные кортикальные или ядерные помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 1–4); 2 балла — очаги помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 5–8); 3 балла — интенсивное помутнение коры или ядра хрусталика (соответствующее по десятичной шкале эталону 9–10).

Световая микроскопия. Для получения образцов, животных ингаляционно анестезировали CO₂. Глазное яблоко извлекали, очищали от посторонних тканей, разрезали по линии лимба и извлекали хрусталик, который затем фиксировали в 4% параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия, используя в качестве буфера раствор Хенкса. После обезвоживания в растворах этилового спирта возрастающей концентрации и ацетоне, образцы заливали в смесь эпон-аралдит. С готовых блоков готовили полутонкие срезы на ультратоме «Ultracut» («Reichert», Австрия), которые окрашивали 1% раствором азура-2 и изучали в микроскопе «Axioscope Plus» («Zeiss», Germany). Цифровые изображения получали с помощью цифровой камеры бокового ввода «Veleta» («SIS», Германия).

Выделение РНК. Суммарную клеточную РНК из хрусталиков крыс выделяли фенол-хлороформным методом. Качество выделенной РНК оценивали с помощью электрофореза 1 мкл РНК в 1% агарозном геле. Количество РНК в каждом образце определяли спектрофотометрически при 260 нм, а также по соотношению показателей поглощения 260/280 нм и 260/320 нм. РНК

хранили при -70°C . Примеси геномной ДНК удаляли обработкой ДНКазой I («Promega», USA) согласно рекомендациям производителя фермента, после чего проводили повторную экстракцию смесью фенол/хлороформ.

Обратная транскрипция. Смешивали 10 мкг РНК и 0,5 мкг «случайных» (randomN₆) праймеров-гексамеров в 11 мкл воды. После денатурации РНК (65°C , 5 мин) и отжига праймеров (37°C , 5 мин) добавляли 19 мкл смеси с обратной транскриптазой. Конечный раствор содержал буфер для обратной транскрипции (20 мМ трис-НСl, рН 8,3, 10 мМ DTT, 100 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂), 500 мМ дезоксинуклеозидтрифосфатов и 50 ед. обратной транскриптазы М-MLV («Promega», USA). Синтез кДНК проводили согласно рекомендациям производителя. Фермент инактивировали прогревом смеси при 75°C 5 мин. Для последующей ПЦР использовали 0,25–0,5 мкл полученной кДНК.

Приготовление «стандартной» кДНК. Из всех полученных образцов кДНК отбирали равные объемы (3 мкл) и смешивали. Полученный «усредненный» раствор использовали для построения калибровочных кривых, по которым определяли относительный уровень кДНК для целевых генов и гена сравнения в экспериментальных образцах.

ПЦР в реальном времени. Для определения уровня экспрессии генов *Cryaa* и *Cryab* проводили ПЦР в реальном времени в присутствии красителя SYBR Green I («MolecularProbes», США) на амплификаторе iCycleriQ5 («Bio-Rad laboratories», США). В качестве гена сравнения использовали «ген домашнего хозяйства» *RPL-30* (белок 30 большой субъединицы рибосомы). В работе использовали праймеры: *RPL-30* 5'-ATGGTGGCTGCAAGAAGAC-3' и 5'-CAAAGCTGGACAGTTGTTGG-3'; *Cryaa* 5'-AGCCGACTGTTCCGACCAGTTC-3' и 5'-AACTTGTCCCGGTCAGATCG-3'; *Cryab* 5'-CTTCGGAGAGCACCTGTTGG-3' и 5'-GAGAGAAGTGCTTTCACGTCCA-3'. Реакционная смесь объемом 20 мкл содержала стандартный буфер для ПЦР (67 мМ трис-НСl с рН 8,9), 16 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween 20; 10 мМ β-меркаптоэтанол), 3 мМ MgCl₂, 0,2 мМ dNTPs, SYBR Green I в разведении 1:20000, 10 нМ флуоресцеин, 300 нМ и 0,4 ед Taq-полимеразы (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск).

Реакцию проводили в следующих условиях: предварительный прогрев при 95°C — 3 мин; затем пять «длинных» циклов: денатурация при 95°C — 30 с, отжиг — 30 с, элонгация при 72°C — 60 с; после этого следовали 35 основных

циклов: денатурация — 20 с, отжиг — 20 с, элонгация при 72°C — 30 с, сбор данных по флуоресценции для *RPL-30* при 84°C — 10 с, сбор данных по флуоресценции для целевых образцов (*Cryaa* и *Cryab* при 87°C) — 10 с. После окончания ПЦР снимали кривые плавления для контроля специфичности реакции. В каждом эксперименте на один планшет помещали образцы исследуемых кДНК с праймерами на целевой ген (по четыре повтора на образец кДНК); аналогичные образцы с праймерами на ген сравнения (также по четыре повтора); «стандартную» кДНК в разведениях от 1:3 до 1:81 с теми же праймерами (три повтора). Для каждого образца кДНК, ПЦР проводили не менее двух раз. По получаемым стандартным калибровочным кривым определяли исходный уровень исследуемых кДНК (относительно «стандартной» кДНК), и эту величину для целевых генов относили к количеству кДНК гена сравнения, определяя, таким образом, различия в уровнях экспрессии изучаемых генов как между линиями животных, так и в зависимости от возраста животных.

Статистический анализ. Статистические расчёты производили с использованием пакета программ StatSoft Statistica 6.0 для Windows. Полученные данные были проанализированы с использованием двухфакторного ANOVA-анализа с *post-hoc* сравнением групповых средних в тесте Ньюмена–Кейлса. Как независимые факторы, рассматривали генотип (*Wistar* или *OXYs*) и возраст. Результаты представлены как $M \pm SEM$. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 80% случаев у крыс *OXYs* диагностировали ядерную катаракту различной степени зрелости (от начальных помутнений и уплотнения ядра — 1 балл, до плотного желтого ядра — 3 балла). Альтернативой ядерной катаракте являются заднекапсулярные и корковые помутнения различной интенсивности, которые встречаются в 20% случаев. При сочетании выраженных ядерных помутнений и корковых или заднекапсулярных интенсивность помутнений хрусталика становится настолько интенсивной, что при офтальмоскопии глазное дно не просматривается (в таких случаях принято говорить об отсутствии рефлекса с глазного дна), в отличие от ядерной катаракты, при которой глазное дно офтальмоскопируется. Сочетание таких помутнений определяется у 10–15% крыс *OXYs* в возрасте 12–14 мес.

Настоящее исследование выполнено на животных в возрасте 20 дней, когда, согласно многолет-

ним наблюдениям, клинические признаки катаракты у крыс OXYS отсутствуют, в 3 мес — период активной манифестации клинических проявлений катаракты, когда заболеваемость достигает 100 %, и в 12 мес, когда у большинства крыс OXYS изменения хрусталиков соответствуют выраженным стадиям заболевания, предполагающим существенное снижение качества зрения. Действительно, офтальмоскопический осмотр не выявил признаков катаракты у 20-дневных крыс OXYS. Помутнения хрусталиков были выявлены у всех трехмесячных крыс OXYS, при этом в 50 % глаз они соответствовали 1 баллу, в 50 % — 2. В возрасте 12 мес изменения, соответствующие 1, 2 и 3 баллам, были диагностированы в 21, 69 и 10 % глаз, соответственно.

У крыс Wistar изменений хрусталиков в возрасте 20 дней и 3 мес выявлено не было, в возрасте 12 мес в 15 % глаз диагностировали начальные изменения, соответствующие 1 баллу.

Необходимые для жизнедеятельности вещества хрусталик, лишенный кровеносных сосудов, получает из внутриглазной жидкости в результате их избирательного транспорта через капсулу — окружающую хрусталик модифицированную базальную мембрану [11]. В обратном направлении происходит отток продуктов обмена веществ. Поддержание оптимальной толщины, проницаемости и эластичности капсулы хрусталика необходимо для обеспечения полноценного обмена и сохранения, в конечном итоге, остроты зрения. На рис. 1 приведены результаты морфометрического исследования толщины капсулы различных зон хрусталиков у крыс Wistar и OXYS разного возраста. Как показал ANOVA-анализ, толщина капсулы закономерно увеличивалась с возрастом ($F_{2,82}=37,1, p<0,000$), зависела от региона хру-

сталика ($F_{2,82}=42,4, p<0,000$), но не различалась у крыс Wistar и OXYS ($F_{1,82}=1,5, p=0,23$). При этом факторы «возраст» и «регион» взаимодействовали, поскольку возрастные изменения толщины различных регионов капсулы оказались не одинаковыми. Так, в центральном регионе толщина капсулы нарастала с возраста 20 дней до 12 мес, в герменативном регионе значимо увеличилась только в возрасте от 20 дней до 3 мес ($p<0,0006$), а экваториальном вообще не менялась.

На рис. 2 представлена характерная структура капсулы хрусталиков у крыс Wistar и примеры её нарушений у крыс OXYS. Как видим, в возрасте 12 мес у крыс OXYS могут наблюдаться изменения как в направлении утолщения, так и существенно-го истончения капсулы хрусталиков. Можно полагать, этим и объясняется отсутствие межлинейных отличий в средних значениях её толщины. Следует отметить нарушения структурной организации капсулы, которые нарастают у крыс OXYS по мере развития катаракты. Они проявляются как неоднородности в окраске, вызванные появлением уплотнений — нарушений организации трехмерной сети, образованной основным белком капсулы — коллагеном IV [14], развитием фиброза, который приводит к нарушению трофики хрусталика.

Структурные изменения, вызванные повреждением белков капсулы, усугубляются снижением с возрастом синтеза её компонентов, в том числе — белков внеклеточного матрикса. Белки в хрусталиках экспрессируются только в клетках эпителия, плотность которых с возрастом снижается. Закономерно, что и у крыс Wistar, и OXYS плотность клеток эпителия хрусталиков (рис. 3) к возрасту 1 год существенно снижалась ($p<0,005$ и $p<0,000$, соответственно). Однако во всех возрастных группах этот показатель был выше у крыс

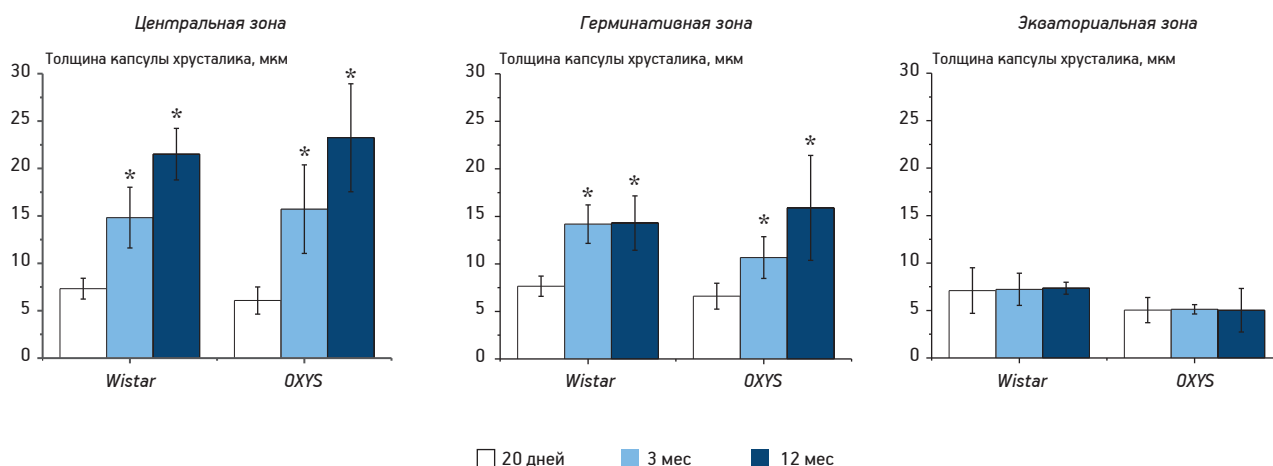


Рис. 1. Изменения с возрастом толщины капсулы хрусталиков у крыс Wistar и OXYS; * различия достоверны по сравнению с 20-дневными крысами

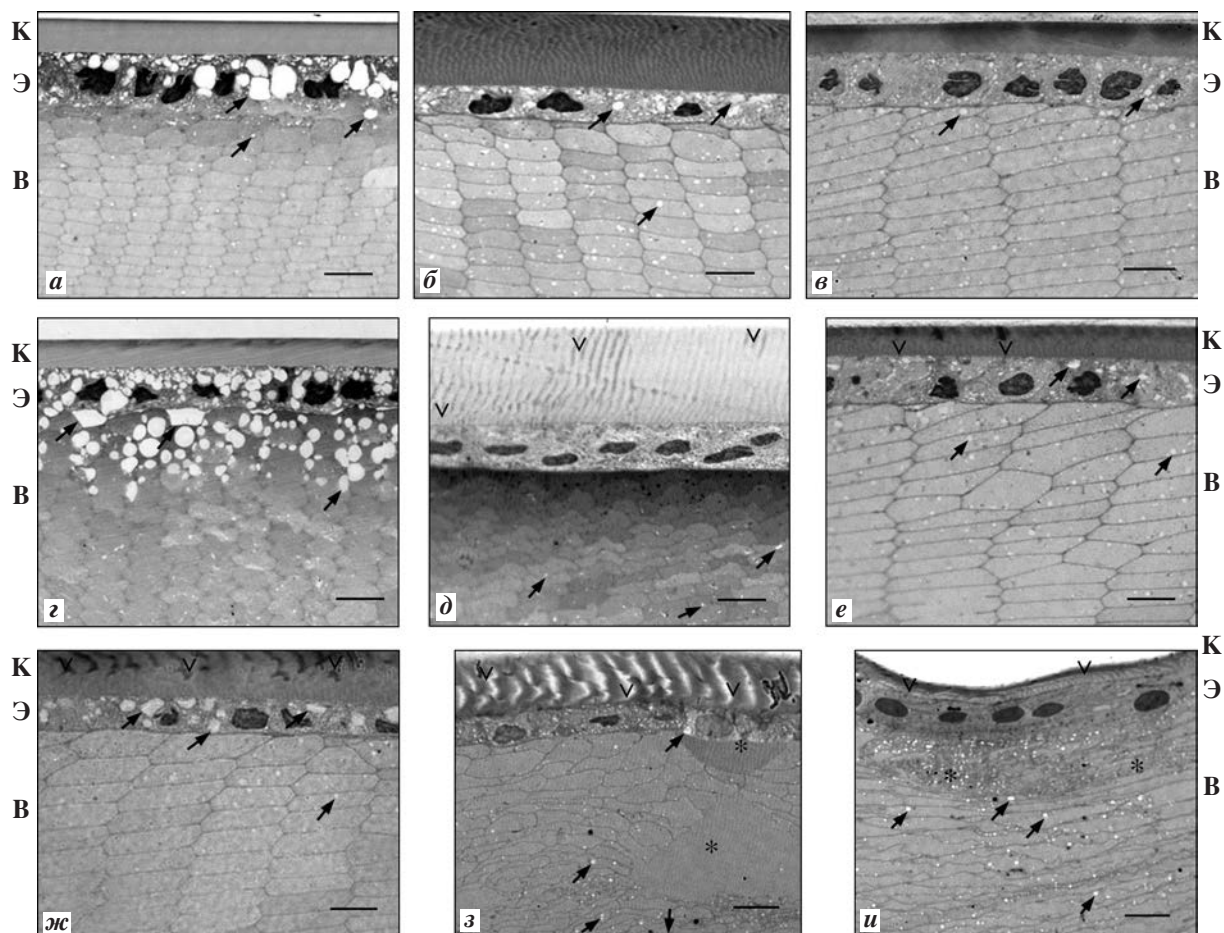


Рис. 2. Хрусталики у 20-дневных крыс Wistar (а) и OXYS (г), у 3-месячных крыс Wistar (б) и OXYS (д) и у годовалых крыс Wistar (в) и OXYS (е, ж, з, и); полутонкие срезы, окраска азуром-2; Бар — 10μм; К — капсула; Э — эпителий; В — волокна; → обозначает вакуолеподобные структуры; * области разрушения волокон хрусталика, ▼ нарушения структуры капсулы хрусталика

OXYS: в возрасте 20 дней и 3 мес плотность клеточного слоя у них была выше на 18 % ($p=0,029$ и $p=0,049$, соответственно), у годовалых разница достигала 64 % ($p=0,002$). Такие результаты, на первый взгляд, представляются неожиданными, но согласуются с данными литературы: при развитии катаракты плотность клеток эпителия хрусталика может не только снижаться за счет активации апоптоза, но и возрастать вследствие компенсаторного увеличения пролиферации [23].

При развитии сенильной катаракты в хрусталиках у людей изменяется экспрессия более 1 300 генов, при этом экспрессия основных белков хрусталиков — кристаллинов — в десятки раз [17]. До 40 % от общего объема белков хрусталика приходится на α -кристаллины, структурная функция которых заключается в поддержании необходимого для прозрачности показателя преломления [18]. В качестве шаперонов, α -кристаллины поддерживают в нативном состоянии другие белки хрусталика [26]. Снижение шаперонной активности α -кристаллинов вызывает агрегацию белков,

увеличение светорассеяния и потерю прозрачности хрусталика [24]. Кроме того, клетки с дефицитом α В-кристаллина восприимчивы к гибели, индуцированной стрессом эндоплазматического ретикулума (ER-stress), в то время как их избыточная экспрессия повышает выживаемость [12]. Наше исследование показало, что уровень мРНК генов α А- и α В-кристаллинов у крыс обеих линий максимален в возрасте 20 дней, а затем существенно снижается. При этом экспрессия обоих генов у 20-дневных крыс OXYS была вдвое выше, чем у крыс Wistar, а в 3 и 12 мес, напротив, существенно ниже (рис. 4).

Усиление экспрессии генов α -кристаллинов на доклинической стадии заболевания, как и увеличение плотности клеток эпителиального слоя хрусталика и выявленное нами ранее у крыс OXYS повышение содержания основного антиоксиданта хрусталиков — восстановленного глутатиона [4], мы рассматриваем как компенсаторную реакцию на угрозу развития катаракты, механизм которого остается неясным. Реакция эта оказывается недо-

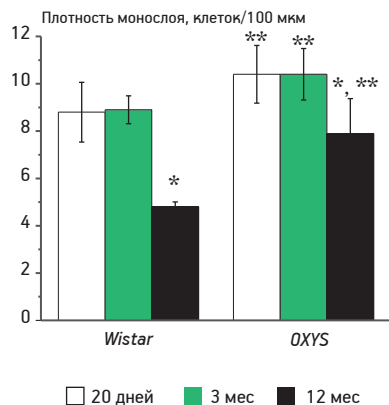


Рис. 3. Плотность монослоя клеток эпителия хрусталиков у крыс Wistar и OXYS в возрасте 20 дней, 3 и 12 мес; * достоверные изменения по сравнению с 20-дневными крысами той же линии; ** достоверные межлинейные различия

статочной, и у 100 % крыс OXYS к возрасту 3 мес катаракта развивается. Следствием усиления экспрессии генов α-кристаллинов на доклинической стадии заболевания становится увеличение содержания их белковых продуктов в водонерастворимой фракции белков хрусталика — предположительно, агрегированных [37].

Появление большого количества внутриклеточных вакуолеподобных структур и расширений межклеточных пространств — отличительная особенность волокон при различных формах кортикальной катаракты, которое, как полагают, происходит в результате чрезмерной гидратации хрусталика [13]. Поскольку световая микроскопия не позволяет определить природу таких образований, далее мы будем называть их «вакуолями». В возрасте 20 дней количество «вакуолей» было максимальным у крыс обеих линий (см. рис. 2), что от-

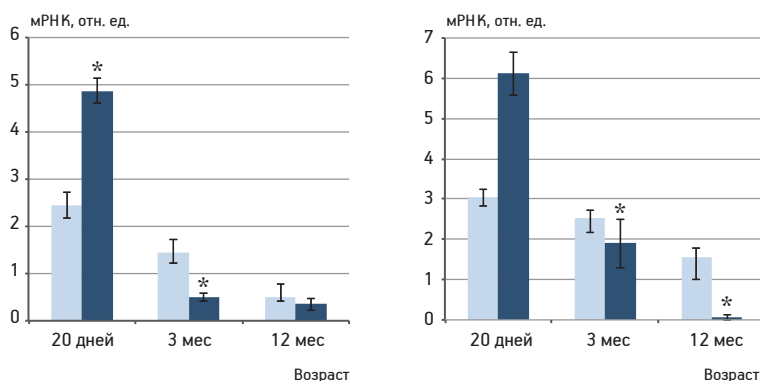


Рис. 4. Уровень мРНК αА-кристаллинов и αВ-кристаллинов в хрусталиках у крыс OXYS (светлые столбики) и Wistar (темные столбики) разного возраста; данные нормированы на мРНК гена RPL 30; * достоверные межлинейные различия

ражает, можно полагать, высокую интенсивность метаболизма. При этом у крыс OXYS этого возраста наблюдали их скопление в эпителиальных клетках и прилежащих к ним кортикальных волокнах хрусталиков, диаметр «вакуолей» достигал 8 мкм. В хрусталиках 20-дневных крыс Wistar «вакуоли» были меньшего размера и встречались значительно реже, выявлялись только в эпителиальных клетках, преимущественно — в их базальной части.

Возможно, увеличение количества «вакуолей» в хрусталиках у крыс OXYS этого возраста обусловлено компенсаторной активацией транспортных систем хрусталика, которое могло быть вызвано нарушением межклеточных контактов и/или изменениями в метаболической активности. Последнее может быть как причиной, так и следствием патологических процессов в хрусталике — нарушения осмотического баланса, накопления в «вакуолях» воды [10, 15, 16], активации процессов утилизации поврежденных волокон [9]. В возрасте 3 мес количество «вакуолей» в хрусталиках у крыс OXYS было меньше, чем у Wistar. Их скопления выявляли только в местах наиболее интенсивных повреждений волокон, их диаметр не превышал 1 мкм. В кортикальных волокнах крыс Wistar этого возраста «вакуоли» на большинстве гистологических срезов отсутствовали. В возрасте 12 мес у крыс OXYS усиленная «вакуолизация» выявлялась лишь в районах разрушения кортикальных волокон, а у крыс Wistar, напротив, образование вакуолеподобных структур было усилено, картина напоминала ту, что наблюдали у 20-дневных OXYS.

Прозрачность хрусталика зависит от упорядоченности расположения его компонентов как на микроскопическом, так и на молекулярном уровнях. На микроскопическом уровне хрусталик представляет собой регулярный массив уплощенных кортикальных волокон с гексагональным сечением. Нарушение их регулярности — одно из проявлений катаракты. Как показано на рис. 2, у крыс OXYS незначительные отклонения в упаковке волокон выявляли уже в возрасте 20 дней, а в возрасте 3 мес присутствовали характерные для катаракты её нарушения, которые к 12 мес усиливались. Следует подчеркнуть, что именно в районах с нарушением регулярности упаковки кортикальных волокон в хрусталиках у 20-дневных крыс OXYS наблюдали усиленное образование «вакуолей». Такие районы были выявлены в 90 % хрусталиков у крыс OXYS этого

возраста, в то время как расширение межклеточных пространств — только в 60 %.

Наряду с нарушениями гексагональной структуры волокон, наблюдали их «мозаичную» окраску, что могло быть следствием изменения ρH цитоплазмы некоторых волокон [13]. На поздних стадиях заболевания наблюдали разрывы и слияния мембран, нарушение упаковки кортикальных волокон приводило к слиянию смежных клеток и формированию аномально больших волокон округлой формы. Изменения, сходные с теми, что выявляли у крыс OXYS в возрасте 20 дней, присутствовали у годовалых крыс *Wistar*: отдельные области с незначительным «отеком» и гидратацией корковых волокон, формирование которых сопровождалось усилением «вакуолизации», предположительно отражающей активацию транспортных процессов. Как отмечалось выше, у 15 % крыс *Wistar* этого возраста были выявлены незначительные помутнения хрусталика.

Заключение

В настоящем исследовании мы подтвердили, что изменения хрусталиков у крыс OXYS на развитых стадиях катаракты в целом аналогичны тем, что наблюдают у людей с сенильной формой этого заболевания. Клиническая картина поражения хрусталиков в 80 % случаев соответствует ядерной форме катаракты, у 20 % животных помутнения различной интенсивности выявляли в заднекапсулярной и корковой областях. По мере прогрессирования заболевания встречается сочетание выраженных ядерных, корковых и/или заднекапсулярных помутнений хрусталика, он становится полностью непрозрачным. Данные об изменениях морфологии хрусталиков на разных стадиях онтогенеза и развития катаракты у крыс OXYS представлены нами впервые. Принципиально важно, что уже в возрасте 20 дней при отсутствии клинических признаков катаракты в хрусталиках у крыс OXYS имеются небольшие отклонения в упаковке кортикальных волокон, признаки изменения активности транспортных систем и/или межклеточных контактов, но при этом наблюдают компенсаторное увеличение плотности эпителия хрусталиков, усиление экспрессии α -кристаллинов.

Манифестация клинических признаков катаракты — помутнение хрусталика — происходит на фоне существенного снижения уровня мРНК генов α -кристаллинов. При этом на светомикроскопическом уровне регистрировали прогрессирующие нарушения организации их капсулы и кортикальных волокон, признаки нарушения метаболизма. Тот

факт, что отбор по ранней катаракте привел к развитию комплекса признаков преждевременного старения, позволяет предположить, что его проявления — раннее развитие ассоциированных со старением заболеваний — может быть связано с системными изменениями экспрессии и функций кристаллинов. Для развития ретинопатии такое предположение можно считать доказанным: анализ транскриптома сетчатки крыс разного возраста (исследовали методом *RNA-seq* на платформе Illumina) показал, что уровни мРНК генов кристаллинов из α -, β -, и γ -семейств у крыс OXYS существенно ниже, чем у крыс *Wistar* [22].

Литература

1. Колосова Н.Г., Лебедев П.А., Фурсова А.Ж. и др. Преждевременно стареющие крысы OXYS как модель сенильной катаракты человека // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 143–148.
2. Колосова Н.Г., Лебедев П.А., Айдагулова С.В., Морозкова Т. С. Крысы OXYS как модель сенильной катаракты // Бюл. exper. биол. 2003. Т. 136. № 10. С. 467–471.
3. Колосова Н.Г., Стефанова Н.А., Корболина Е.Е. и др. Крысы OXYS — генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 336–340.
4. Румянцева Ю.В., Фурсова А.Ж., Федосеева Л.А., Колосова Н.Г. Изменения физико-химических характеристик и экспрессии генов α -кристаллинов в хрусталиках крыс OXYS при развитии катаракты // Биохимия. 2008. Т. 73. Вып. 11. С. 1467–1475.
5. Снытникова О.А., Центалович Ю.П., Стефанова Н.А. и др. Терапевтический эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 и Cistanche Deserticola связан с повышенным содержанием триптофана и кинуренина в хрусталиках крыс // Докл. АН. 2012. Т. 447. № 6. С. 678–681.
6. Соловьева Н.А., Морозкова Т.С., Салганик Р.И. Получение сублинции крыс с признаками наследственной галактоземии и исследование их биохимических особенностей // Генетика. Т. 975. № 5. С. 63–71.
7. 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. № 16. С. 76–79.
8. 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(2). P. 367–370.
9. Brennan L.A., Kantorow W.L., Chauss D. et al. Spatial expression patterns of autophagy genes in the eye lens and induction of autophagy in lens cells // Molec. Vis. 2012. № 18. P. 1773–1786.
10. Dahm R., Van Marle J., Quinlan R.A. et al. Homeostasis in the vertebrate lens: mechanisms of solute exchange // Philos. Trans. R SocLond. B Biol. Sci. 2011. Vol. 366. № 1568. P. 1265–1277.
11. Danysh B.P., Duncan M.K. The lens capsule // Exp. Eye Res. 2009. Vol. 88. № 2. P. 151–164.
12. Dou G., Sreekumar P.G., Spee C. et al. Deficiency of α B-crystallin augments ER stress-induced apoptosis by enhancing mitochondrial dysfunction // Free Radic Biol. Med. 2012. Vol. 53. № 5. P. 1111–1122.
13. Feeney-Burns L., Burns R.P., Anderson R.S. Ultrastructure and acid phosphatase activity in hereditary cataracts of deer mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980. Vol. 19. № 7. P. 777–788.

14. Firtina Z., Danysh B.P., Bai X. et al. Abnormal expression of collagen IV in lens activates unfolded protein response resulting in cataract // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. № 51. P. 35872–35884.
15. Ferrell N., Cameron K.O., Groszek J.J. et al. Effects of pressure and electrical charge on macromolecular transport across bovine lens basement membrane // *Biophys. J.* 2013. Vol. 04. № 7. P. 1476–1784.
16. Hara A., Matsumoto M., Uga S. Morphological study on cataractogenesis of the Nakano mouse lens // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999. Vol. 237. № 3. P. 249–255.
17. Hawse J.R., Hejtmancik J.F., Huang Q. et al. Identification and functional clustering of global gene expression differences between human age-related cataract and clear lenses // *Molec. Vis.* 2003. № 9. P. 515–537.
18. Horwitz J. Alpha-crystallin // *Exp. Eye Res.* 2003. Vol. 76. № 2. P. 145–153.
19. Kolosova N.G., Lebedev P.A., Dikalova A.E. Comparison of antioxidants in the ability to prevent cataract in prematurely aging OXYS rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004. Vol. 137(3). P. 249–251.
20. Kopylova L.V., Snytnikova O.A., Chernyak E.I. et al. Kinetics and mechanism of thermal decomposition of kynurenines and biomolecular conjugates: Ramifications for the modification of mammalian eye lens proteins // *Org. Biomol. Chem.* 2009. Vol. 7. P. 2958–2966.
21. Kopylova L.V., Cherepanov I.V., Snytnikova O.A. et al. Age-related changes in the water-soluble lens protein composition of Wistar and accelerated-senescence OXYS rats // *Molec. Vis.* 2011. № 17. P. 1457–1467.
22. 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. № 11. P. 1745–1761.
23. Liu X., Liu Y., Zheng J. et al. Lens epithelial cell proliferation and cell density in human age-related cataract // *Yan Ke Xue Bao.* 2000. Vol. 16. № 3. P. 184–188.
24. Moreau K.L., King J.A. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention // *Trends Mol. Med.* 2012. Vol. 18. № 5. P. 273–282.
25. Muraleva N.A., Ofitserov E.N., Tikhonov V.P., Kolosova N.G. Efficacy of glucosamine alendronate alone & in combination with dihydroquercetin for treatment of osteoporosis in animal model // *Indian J. Med. Res.* 2012. № 135. P. 221–227.
26. Nahomi R.B., Wang B., Raghavan C.T. et al. Chaperone peptides of α -crystallin inhibit epithelial cell apoptosis, protein insolubilization, and opacification in experimental cataracts // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. № 18. P. 13022–13035.
27. Obukhova L.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats // *Aging (Albany NY)*. 2009. Vol. 1. № 4. P. 389–401.
28. Sherin P.S., Grilj J., Tsentlovich Yu.P., Vauthey E. Ultrafast excited-state dynamics of kynurenine — a UV filter of the human eye // *J. Phys. Chem. B.* 2009. Vol. 113. № 14. P. 4953–4962.
29. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1787. № 5. P. 437–461.
30. Snytnikova O.A., Fursova A.Zh., Chernyak E.I. et al. Deaminated UV filter 3-hydroxykynurenine O-D-glucoside is found in cataractous human lenses // *Exp. Eye Res.* 2008. № 86. P. 951–956.
31. Snytnikova O.A., Kopylova L.V., Chernyak E.I. et al. Tryptophan and kynurenine levels in lenses of Wistar and accelerated-senescence OXYS rats // *Molec. Vis.* 2009. № 15. P. 2780–2788.
32. Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 479–491.
33. 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.
34. Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O. et al. Senescence-accelerated OXYS rats: A model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease // *Cell Cycle.* 2014. Vol. 13. № 6. P. 898–909.
35. Tsentlovich Y.P., Sherin P.S., Kopylova L.V. et al. Photochemical properties of UV filter molecules of the human eye // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. № 52. P. 7687–7696.
36. Vays V.B., Eldarov C.M., Vangely I.M. Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure // *Aging (Albany NY)*. 2014. Vol. 6. № 2. P. 140–148.
37. Yanshole L.V., Cherepanov I.V., Snytnikova O.A. et al. Cataract-specific posttranslational modifications and changes in the composition of urea-soluble protein fraction from the rat lens // *Molec. Vis.* 2013. № 19. P. 2196–2208.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 637–644

Yu. V. Rumyantseva¹, A. Z. Fursova¹, N. G. Kolosova^{1,2}

DEVELOPMENT OF CATARACT IN THE ONTOGENY OF SENESCENCE-ACCELERATED OXYS RATS — THE BASIC SELECTION TRAIT OF THIS STRAIN

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10 pr. Acad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090; e-mail: rumyantseva@bionet.nsc.ru; ² Novosibirsk State University, 2 ul. Pirogova, Novosibirsk 630090

Previous research showed that clinical manifestations of cataract in OXYS rats closely match those of senile cataract in humans, which led to using this rat strain in studies on the pathogenesis of this disease and on efficacy of new therapeutic methods. The aim of the present work was to analyze morphological changes in the lens of OXYS rats at different stages of cataractogenesis by means of light microscopy and to assess mRNA levels of αA - and αB -crystallin genes in the lens. We studied the animals at age 20 days (no clinical signs of cataract), age 3 months (cataract prevalence is 100%), and at age 12 months (when in the majority of OXYS rats, aberrations in the lens correspond to pronounced stages of this disease). Age-matched Wistar rats served as controls. In the lens of 20-day-old OXYS rats, we detected minor aberrations in the packing of cortical fibers, signs of alterations in the activity of transport systems and/or cell-to-cell contacts as well as a compensatory, by all appearances, increase in the density of the lens epithelium and upregulation of the αA - and αB -crystallin genes. At age 3 months, there were noticeable aberrations (and at 12 months, significantly enhanced aberrations) in the structure of the lens capsule and in organization of the cortical fibers of the lens, whereas α -crystallin expression dipped below than in the Wistar rats. Recently, we reported downregulation of α -crystallin gene expression in the retina of OXYS rats. Early cataract is the basic selection trait of this strain; continued selection for this trait led to the development of a constellation of signs of premature aging. These observations suggest that manifestations of cataract — early development of age-related diseases — may be linked to systemic changes in the expression and function of crystallins.

Key words: accelerated aging, cataract development, crystallins, OXYS rats

Т.Л. Оленская¹, К.И. Процаев², А.Н. Ильницкий², В.В. Кривецкий³, С.С. Султанова²,
В.И. Поляков², О.В. Брянцева³, А.В. Полев²

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ШКАЛ У НАХОДЯЩИХСЯ НА НАДОМНОМ ОБСЛУЖИВАНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С ПОЗИЦИЙ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ*

¹ Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь 210027 Витебск, пр. Фрунзе, 27-А; e-mail: t_olen@tut.by; ² Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 126000 МО, Химки, мрн. Планерная, вл. 14; e-mail: nimcgerontologija@mail.ru; ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: krivetski@bsu.edu.ru

Полученные данные, с позиции гериатрических синдромов, свидетельствуют о необходимости включения простых оценочных шкал самооценки здоровья и когнитивных нарушений в программу обследования пациентов старших возрастных групп, находящихся на надомном обслуживании. Особое внимание в группе пожилых пациентов с артериальной гипертензией следует уделять вдовцам, которые имеют низкую самооценку здоровья.

Ключевые слова: пожилые люди, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, самооценка здоровья

Глобальное постарение населения непосредственно сопряжено с проблемой качества жизни лиц старшего возраста. Именно в пожилом возрасте наиболее часто диагностируют сосудистые и первично-дегенеративные заболевания головного мозга, приводящие к когнитивным нарушениям. О наличии последних говорят при нарушении наиболее сложных познавательных функций головного мозга, которые отвечают за процесс познания мира и взаимодействия с ним [5].

Наличие депрессивного расстройства приводит к психологическим проблемам и социальным ограничениям, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [1, 2]. Пациенты с депрессивными расстройствами значительно меньше привержены к лечению и соблюдению врачебных рекомендаций [7].

Нарушение памяти и других когнитивных функций является одним из наиболее типичных проявлений сосудистой мозговой недостаточности, характерных для людей пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией (АГ), и относится к ге-

риатрическим синдромам [4, 7]. АГ играет определенную роль в формировании нейродегенеративных изменений в структуре ткани головного мозга, при этом больше всего страдает гиппокамп развитием нарушений памяти [5, 8]. Приоритетным является решение социальных и психологических проблем, связанных с этим недугом.

Еще одним моментом, усугубляющим качество жизни пациентов старшего возраста, являются падения, что часто обусловлено изменением состояния центральной гемодинамики [7, 8]. По данным ВОЗ, у 30 % жителей домов престарелых падения случаются, по крайней мере, раз в год; с возрастом их частота увеличивается [2]. Пожилые люди получают во время падения тяжелые травмы и переломы, которые могут серьезно перевернуть всю жизнь, привести к инвалидности, обездвиженности, зависимости от окружающих. Одни из причин падений у пожилых — когнитивные нарушения, снижение зрения, низкий самоконтроль уровня АД и подвижности, особенно среди хронических больных и людей, живущих в специализированных учреждениях. Однако, несмотря на то, что ухудшение когнитивной функции ассоциируется со снижением результата лечения и обучения у пожилых людей, это не должно быть основанием для исключения данного человека из реабилитационных и социальных программ.

Изучение данного направления имеет большое значение в связи с прогнозируемым постарением населения и необходимостью модернизации программ обучения людей, занятых в социальной сфере, и самих пожилых пациентов.

* Статья подготовлена при поддержке Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения.

Существует множество стандартизированных методов осмотра, но наиболее широко применяемыми являются Mini-Mental State Examination (MMSE) и тест «Рисования часов» [7, 11, 12].

Целью работы явилась оценка возможности применения диагностических шкал у людей старших возрастных групп, находящихся на надомном обслуживании.

Материалы и методы

Были обследованы 94 человека старших возрастных групп с АГ, находящихся на надомном обслуживании в территориальном центре социального обслуживания населения Первомайского района Витебска. Среди обследуемых было 88 женщин (93,6 %) и 6 мужчин (6,4 %), средний возраст — $72,3 \pm 8,9$ года; 12 человек (12,8 %) состояли в браке, 60 (63,8 %) — вдовцы, 22 (23,4 %) — одинокие.

У 21 респондента (22,3 %) было высшее образование, у 69 (73,4 %) — среднее (включая специальное), у 4 (4,3 %) — неоконченное среднее.

Средний уровень САД составил $158,0 \pm 26,5$ мм рт. ст., ДАД — $87,9 \pm 11,6$ мм рт. ст. Средняя продолжительность заболевания — $19,2 \pm 10,8$ года.

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе респондентам было предложено ответить на вопросы разработанной нами анкеты. Затем проводили оценку их физической активности, качества жизни, депрессивных расстройств, когнитивной функции.

Физическую активность оценивали с помощью теста-опросника [3]: от 0 до 5 баллов — физическая активность низкая, 6–9 баллов — средняя, 10–12 баллов — достаточная, более 12 баллов — высокая.

Качество жизни оценивали с помощью стандартного валидизированного опросника EQ-5D, описывающего состояние по пяти шкалам, и рассчитывали индекс здоровья [1]. Частью EQ-5D является визуальная аналоговая шкала (ВАШ), представляющая собой «термометр здоровья», на котором «0» означает самое плохое, а «100» — самое хорошее состояние здоровья.

Для оценки депрессивных состояний применяли шкалу депрессии пожилого возраста (ШДПВ), состоящую из 15 пунктов. При результате более 5 баллов отмечали наличие депрессии [6, 9, 10].

Для диагностики когнитивных расстройств был проведен тест MMSE, который содержит

пять субтестов: «ориентировка», «запоминание», «отсчитывание от 100 по 7», «воспроизведение запомненного», «речь».

Инструкция по выполнению теста MMSE [7, 8, 11, 12]

1. Ориентировка во времени. Пациент должен полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если обследуемый самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставят 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число, спрашивают «Какого месяца?», «Какого года?», «Какой день недели?». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: «Где мы находимся?» Если больной отвечает не полностью, задают дополнительные вопросы. Пациент должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл.

5. Память. Просят пациента вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично — часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

7. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

8–9. Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды преду-

считает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным.

За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

30 баллов — максимально в этом тесте, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям.

24 балла — пороговое значение для диагностики когнитивных расстройств.

28–30 — нет нарушений когнитивной сферы, 24–27 — предметные когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 — деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов — тяжелая деменция.

Вторым тестом для определения уровня когнитивных нарушений был выбран тест «Рисования часов» [7, 12]. Для выполнения этого теста не требуется много времени, он прост и информативен, чувствителен к деменции разного происхождения и разной степени выраженности. Выполняется он следующим образом. Пациенту дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Врач говорит: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате. Стрелки часов должны показывать без пятнадцати два». Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в нужные места все 12 чисел и нарисовать стрелки на правильной позиции. В норме это задание никогда не вызывает затруднений. Однако при возникновении когнитивных расстройств пациент может допускать ошибки, которые оценивают по десятибалльной шкале:

10 баллов — норма — нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время;

9 баллов — незначительные неточности расположения стрелок;

8 баллов — более заметные ошибки в расположении стрелок;

7 баллов — стрелки показывают совершенно неправильное время;

6 баллов — стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком);

5 баллов — неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое;

4 балла — утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга;

3 балла — числа и циферблат более не связаны друг с другом;

2 балла — деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно;

1 балл — больной не делает попыток выполнить инструкцию.

Полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики, непараметрические методы.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что уровень физической активности в среднем составил $1,01 \pm 1,25$ балла, что соответствует низкой физической активности.

Самооценка по ВАШ в данной группе составила $49,2 \pm 14,1$ %. У мужчин и женщин значения ВАШ не отличались и составили $49,5 \pm 14,4$ и $45,0 \pm 15,2$ % ($p > 0,05$).

При анализе показателей ШДПВ среднее значение составило $5,97 \pm 3,19$ балла. Два человека отказались от выполнения теста. Данные обследования у пациентов старших возрастных групп с АГ в

Таблица 1

Исучаемые показатели у пациентов старших возрастных групп с АГ в зависимости от наличия депрессивных расстройств

Показатель	Уровень ШДПВ	
	>5 баллов, n=58	<5 баллов, n=34
Возраст, лет	74,8±8,9	78,3±8,6
Уровень депрессии, баллы	7,89±2,32	2,71±1,11*
ВАШ «термометр здоровья», мм	44,9±13,03	56,36±12,45*
Физическая активность, баллы	0,58±1,06	1,71±1,26*
MMSE, баллы	22,97±3,4	23,7±3,16
Тест «Рисования часов», баллы	2,98±1,04	3,04±1,47

* Отличие показателей в изучаемых возрастных группах ($p < 0,05$)

зависимости от наличия депрессивных расстройств представлены в *табл. 1*.

Тест MMSE выполнили 79 человек (84%), 15 (16%) — отказались. По результатам MMSE, значение менее или равное 24 баллам было у 48 человек (60,8%).

Тест «Рисования часов» выполнили 73 человека (77,7%), отказались — 21 (22,3%). Основная причина отказа — «я не смогу» или «не хочу». Результат теста в среднем составил $3,1 \pm 1,4$ балла.

Изучаемые показатели в группах в зависимости от результата MMSE представлены в *табл. 2*.

У пациентов старших возрастных групп с АГ, находящихся на надомном обслуживании, при изучении теста «Рисования часов» в зависимости от уровня образования и семейного положения статистически достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Изучение результатов самооценки здоровья по ВАШ у обследуемых респондентов также не выявило статистически достоверных отличий ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе Пирсона была получена слабая положительная зависимость уровня самооценки здоровья и физической активности ($r = 0,23$, $p < 0,05$), средняя отрицательная зависимость между уровнем депрессивных расстройств и ВАШ ($r = -0,55$, $p < 0,05$), физической активностью ($r = -0,45$, $p < 0,05$), результатами MMSE ($r = -0,25$, $p < 0,05$).

При корреляционном анализе Спирмена была отмечена достоверная взаимосвязь депрессивных расстройств и уровня самооценки здоровья ($r = -0,56$, $p < 0,05$), уровня физической активности ($r = -0,49$, $p < 0,05$), результатов MMSE ($r = -0,27$, $p < 0,05$), теста «Рисования часов» ($r = -0,23$, $p < 0,05$).

Между уровнем ДАД и уровнем физической активности была отмечена отрицательная взаимосвязь ($r = -0,31$, $p < 0,05$) и положительная между уровнем шкалы депрессии ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

При корреляционном анализе Спирмена была отмечена достоверная взаимосвязь значений самооценки здоровья по ВАШ и продолжительности АГ в анамнезе ($r = -0,4$, $p < 0,05$). Достоверных данных о зависимости уровня самооценки здоровья и когнитивных функций в целом у данной группы выявлено не было.

При дальнейшем изучении у пациентов с АГ, которые являются вдовцами, была определена корреляционная взаимосвязь уровня самооценки здоровья по ВАШ и уровня САД ($r = -0,384$, $p < 0,05$) и ДАД ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

У пациентов с АГ со средним уровнем образования была определена корреляционная взаимосвязь уровня ВАШ и уровня ДАД ($r = -0,31$, $p < 0,05$); между значениями самооценки здоровья и продолжительностью артериальной гипертензии в анамнезе ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Таблица 2

Изучаемые показатели в группах пациентов старших возрастных групп с АГ в зависимости от результатов MMSE

Показатель	MMSE, баллы				
	0–10	11–19	20–23	24–27	28–30
Число пациентов	0	7	41	17	14
Пол, Ж/М	–	6/1	39/2	16/1	14/0
Возраст, лет	–	79,9±4,6	78,2±7,7*	76,9±7,4	72,3±11,5*
Семейное положение					
замужем	–	1	3	1	1
вдовцы	–	5	30	12	7
одинокие	–	1	5	4	5
Образование					
высшее	–	0	1	2	5
среднее	–	7	32	12	8
неоконченное среднее	–	0	2	1	1
ВАШ, %	–	47,1±12,5	47,1±13,8	52,5±12,4	55±17,4
Тест «Рисования часов», баллы	–	2,85±1,5	2,91±1,4	3,43±1,5	3,5±1,5

* Отличие изучаемых показателей в группах со значением MMSE 20–23 и 28–30 баллов ($p < 0,05$)

В данной статье мы хотим привести *пример обследования* одного из пациентов, находящихся на надомном обслуживании.

Пациент П., 87 лет, вдовец, по профессии — столяр-станочник, диагноз АГ II степени, риск IV. Однако, со слов, АД нормальное, он его не измеряет. ИМТ 22,1. Отмечается снижение зрения за счет катаракты, нарушение слуха. Свой уровень глюкозы и холестерина он не знает. Не курит (на момент опроса). Со слов пациента, за последние 10 лет не проходил обследования и лечения ни в условиях стационара, ни в условиях амбулаторно-поликлинического звена.

Самоконтроль АД не производит, так как «считает ненужным», тонометра дома нет, так как «нет необходимости». Антигипертензивную терапию не проводит, так как «таблетки причиняют вред». Принимает корвалол, травяные сборы. Самооценка здоровья по ВАШ составила 70%. Уровень физической активности по тесту-опроснику — 3 балла, MMSE — 16 баллов, тест «Рисования часов» — 2 балла.

Среди обследуемых у 60,8% респондентов, находящихся на надомном обслуживании, выявлены легкие и значительные когнитивные нарушения. Респонденты с уровнем MMSE менее 19 баллов при самооценке здоровья указали значительно более низкие результаты по ВАШ по сравнению с пожилыми людьми, имеющими легкие когнитивные нарушения.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения простых оценочных шкал самооценки здоровья и когнитивных нарушений в программу обследования пожилых пациентов, находящихся на надомном обслуживании. Это позволит контролировать состояние человека с современных позиций гериатрических синдромов. Особое внимание следует уделять тем людям, которые одиноки и имеют низкую самооценку здоровья.

При корреляционном анализе Спирмена была отмечена достоверная взаимосвязь значений ВАШ и продолжительности АГ в анамнезе ($r = -0,4$, $\rho < 0,05$). Достоверных данных о зависимости уровня ВАШ и когнитивных функций в целом у данной группы выявлено не было.

При дальнейшем изучении у пациентов с АГ, которые являются вдовцами, была определена корреляционная взаимосвязь уровня ВАШ и уровня САД ($r = -0,384$, $\rho < 0,05$) и ДАД ($r = -0,34$, $\rho < 0,05$).

У пациентов с АГ со средним уровнем образования была определена корреляционная взаимосвязь уровня ВАШ и уровня ДАД ($r = -0,31$, $\rho < 0,05$); значений ВАШ и продолжительности АГ в анамнезе ($r = -0,49$, $\rho < 0,05$).

Выводы

Впервые у пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией, находящихся на надомном обслуживании, были применены диагностические шкалы с позиции гериатрических синдромов.

У 60,8 и у 63% респондентов старшего возраста, находящихся на надомном обслуживании в территориальном центре социального обслуживания населения Первомайского района Витебска, были диагностированы когнитивные расстройства и депрессивные расстройства, соответственно, что способствует нарастанию у них тяжести гериатрических синдромов и снижению эффективности медицинского и социального обслуживания.

Выраженные когнитивные расстройства, особенно в сочетании с низкой самооценкой здоровья и физической активностью, способствуют увеличению риска развития гериатрических синдромов и усилению тяжести их проявлений.

Для социальных работников требуется разработка обучающих программ диагностики когнитивных расстройств у пациентов старших возрастных групп для усовершенствования медико-социальной работы с данной категорией населения.

Литература

1. Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф. Валидизация русской версии общего опросника EuroQol – 5D (EQ-5D) // Науч.-практич. ревматол. 2007. № 3. С. 69–76.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень № 344. Октябрь 2012 г.
3. Двигательная активность в профилактике артериальной гипертензии: Метод. материал в помощь медработникам. М., 2008.
4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология (науч.-практич. журн.). 2013. № 1. <http://www.gerontology.su/ru/1-2>.
5. Степанченко А., Нейматов Э., Шаров М. и др. Нейромидин при цереброваскулярных заболеваниях с умеренными когнитивными расстройствами // Врач. 2003. № 5. С. 50–51.
6. Шангина О.А. Влияние депрессии на клинико-функциональные показатели и качество жизни пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Клин. геронтол. 2005. № 11. С. 38–42.
7. Яковлев В.М., Байда А.П. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте. Ростов н/Д: Феникс, 2007.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Лошкина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной эн-

цефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. Т. 105. № 2. 2005. С. 13–17.

9. Болдвин Р. Лечение депрессии у лиц пожилого возраста // Adv. Psychiat. Treatment. 2002. № 10. С. 131–139.

10. Baldwin R.C. Guidelines on Depression in Older People: Practising the Evidence. London, 2002.

11. Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J. et al. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample // Amer. Geriat. Soc. 2005. № 53(5). P. 871–874.

12. Cosentino S., Jefferson A., Chute D.L. et al. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations // Cogn. Behav. Neurol. 2004. № 17(2). P. 74–84.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 645–650

*T. L. Alenskaya¹, K. I. Prashchayeu², A. N. Ilitski², V. V. Krivetski³, S. S. Sultanova²,
V. I. Poliakov², O. V. Brjanceva³, A. V. Polev²*

**ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC SCALES IN CARDIOVASCULAR PATIENTS BEING AT HOME SOCIAL SERVICE
FROM THE POSITION OF GERIATRIC SYNDROMES**

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus, 27A Frunze av.; e-mail: t_olen@tut.by;

² Researching Medical Centre «Gerontology», Moscow region, Khimki, 14 distr. Planernaia;
e-mail: nimcgerontologija@mail.ru; ³ Belgorod State National Research University, 85 ul. Pobedy,

Belgorod 308015; e-mail: krivetski@bsu.edu.ru

The obtained data, from a position of geriatric syndromes, testify to need of including of simple estimated scales of a self-rating of health and cognitive disorders in the program of inspection of the elderly patients being on home social service. The special attention in group of elderly patients with arterial hypertension should be paid to widowers who have a low self-rating of health.

Key words: *elderly age, arterial hypertension, cognitive disorders, health self-rating*

В. Х. Хавинсон^{1, 2, 3}, С. И. Тарновская², Н. С. Линькова^{2, 4}, В. О. Полякова²,
А. О. Дурнова², Т. Е. Ничик², И. М. Кветной², М. М. Дьяконов², П. П. Якуцени⁴

ТРИПЕПТИДЫ ЗАМЕДЛЯЮТ ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК ПОЧЕК

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;

⁴ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

В работе изучены молекулярные механизмы геропротекторного действия пептидов *AED* и *EDL* при старении клеток почек. Установлено, что пептиды *AED* и *EDL* активируют рост клеток, снижая экспрессию маркеров старения *p16*, *p21*, *p53* и повышая экспрессию белка *SIRT-6*, снижение синтеза которого является одним из признаков клеточного старения в культурах клеток почки. На основании полученных теоретических и экспериментальных данных предложены модели взаимодействия пептидов с различными участками ДНК. Установлено, что оба пептида образуют наиболее энергетически выгодные комплексы с последовательностью $d(ATATATATAT)_2$ в малой бороздке ДНК. Показано, что связывание пептидов *AED* и *EDL* с этой последовательностью может влиять на экспрессию генов белков — маркеров старения клеток почек.

Ключевые слова: трипептиды, маркеры старения, почка, молекулярное моделирование

Патологические процессы, затрагивающие основные органы мочевыделительной системы, являются одной из наиболее частых причин снижения качества жизни и повышения смертности у лиц старших возрастных групп. Ведущим фактором возрастной инволюции этих тканей является замедление процессов клеточного обновления, что приводит к снижению их функций у лиц старше 60 лет с последующим развитием воспалительных заболеваний, сосудистых поражений почек, почечных новообразований [2, 6]. При этом стандартные схемы фармакологической терапии патологии почек у лиц старшей возрастной группы не всегда эффективны, а в ряде случаев не показаны из-за наличия сопутствующих патологий [3].

Для решения одной из задач геронтологии — поиска новых, более эффективных методов лечения патологии почек у людей пожилого и старческого возраста — в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработаны пептидные биорегуляторы, обладающие геропротектор-

ными свойствами в отношении ткани почек [4, 5]. Предложенные пептиды *AED* (*Ala-Glu-Asp*) и *EDL* (*Glu-Asp-Leu*) показали свою эффективность в модели экспериментального нефролитиаза у животных, где они снижали концентрацию оксалат-ионов в моче, количество кальциевых отложений в ткани почек и интенсивность процессов свободнорадикального окисления [1]. Эксперименты по влиянию пептидов *AED* и *EDL* на развитие эксплантатов почек крыс позволили выявить их тканеспецифическое действие, проявляющееся в достоверной и выраженной (до 31%) стимуляции роста эксплантатов [5]. Установлено, что короткие пептиды *AED* и *EDL* влияют на экспрессию сигнальных молекул — маркеров клеточного обновления (*Ki67*, *p53*), ремоделирования межклеточного матрикса (ММП-14) и активность воспаления (*IL-8*) в первичных культурах клеток почек при их старении [5]. Выраженный геропротекторный эффект пептидов в культурах клеток старых животных может быть связан с влиянием пептидов на образование и синтез белков-маркеров старения клеток.

Одним из наиболее важных маркеров старения является белок *p53*, играющий ключевую роль в остановке клеточного цикла [14]. К маркерам старения также относятся белки *p16* и *p21*, проявляющие свойства ингибиторов циклин-зависимых киназ. Активность белка *p53* проявляется при его воздействии на белок *p21*, повышение активности которого сопровождается ингибированием транскрипционных факторов и субъединиц ДНК-полимеразы [9, 10, 11]. Снижение экспрессии или активности белка *p21* повышает способность организма к регенерации тканей [8]. Белок *p16* предотвращает переход клетки из G_1 в *S*-фазу клеточного цикла, приводя к остановке или замедлению клеточного

цикла [13]. Стресс-реактивный фермент *SIRT-6* вовлечен во многие молекулярные каскады, связанные со старением, в том числе с репарацией ДНК, удлинением теломер, гликолизом и воспалением. Установлено, что этот фермент жизненно важен для постнатального развития. У мышей, нокаутных по гену *SIRT-6*, развивается тяжёлая прогерия, выражающаяся в искривлении позвоночника, поседении меха, лимфопении, гипогликемии, уменьшении продолжительности жизни более чем в 10 раз [17]. В опухолевых клетках экспрессия *SIRT-6* подавлена, а её повышение приводит к апоптозу клеток опухоли. При этом повышенная экспрессия *SIRT-6* не оказывает такого эффекта на нормальные клетки [20].

Ранее было показано, что некоторые короткие пептиды продлевают жизнь животных на 30 %. Это позволяет предполагать, что проявление их биологической активности связано с модуляцией активности перечисленных белков [7, 15, 16]. В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение влияния коротких пептидов *AED* и *EDL* на экспрессию белков-маркеров старения (*SIRT-6*, $\rho 16$, $\rho 21$, $\rho 53$) в культурах клеток почек при их старении.

Материалы и методы

Экспериментальные методы исследования. Материалом для выделения первичной диссоциированной культуры клеток служила ткань почек, полученная от молодых крыс линии *Wistar*. Культуральная среда содержала 15 % фетальной бычьей сыворотки, 82,5 % DMEM, 1,5 % NEPEP, *L*-глутамин. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри диаметром 3,5 см, обработанных раствором желатина («Биолот»), последующее культивирование осуществляли во флаконах с обработанной поверхностью объемом 50 мл («JetBiofil», 25 см², «Биолот»). Клетки выращивали в 5 мл культуральной среды на флакон и в 3 мл культуральной среды на чашку Петри. Через 5–7 дней первичная культура достигала монослоя, после чего проводили процедуру ее пересеивания. Клетки выращивали до 3-го пассажа («молодая» культура) и до 14-го пассажа («старая» культура) в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007).

Культуры клеток были разделены на три группы: 1-я (контрольная) — добавление физиологического раствора; 2-я — добавление пептида

AED, 3-я — добавление пептида *EDL*. Пептиды добавляли в культуральную среду при каждом пассаже в концентрации 20 нг/мл. Для построения кривой клеточного роста клетки 14-го пассажа рассаживали на 24-луночный планшет («JetBiofil», «Биолот») в исходной концентрации 10 000 клеток на 1 мл среды. Затем число клеток подсчитывали в камере Горяева на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 13-й сутки. Для подготовки клеток к конфокальной микроскопии проводили их пермеабиллизацию в 0,1 % Triton X-100 («Биолот»). Для блокировки неспецифического связывания с антителами клетки инкубировали в 1 % бычьей сывороточном альбумине в течение 30 мин. Затем клетки инкубировали с первичными моноклональными антителами — *SIRT-6* («Abcam», 1:100), $\rho 16$ («Abcam», 1:200), $\rho 21$ («Novocastra», 1:100), $\rho 53$ («Novocastra», 1:50). Инкубацию со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, «Abcam»), осуществляли в темноте в течение 30 мин при комнатной температуре. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 («Sigma», США, 1:100) в течение 1 мин. Этот краситель используют в качестве флуоресцентного маркера ДНК, при связывании с которой его флуоресценция усиливается. Таким образом, синим цветом флуоресцируют все ядра клеток, а зеленым — только те, в которых экспрессируется исследуемый маркер. Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium («Dako», США). Для анализа полученных результатов использовали конфокальный микроскоп «Olympus FluoView 1000» (Япония) и программное обеспечение Videotest Morphology 5.2 (Россия). В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 400. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Этот параметр характеризует число клеток, в которых экспрессируется исследуемый маркер.

Теоретические методы исследования. Молекулярное моделирование пептидов *AED* и *EDL* как отдельных соединений, взаимодействующих с ДНК, выполняли с использованием программного обеспечения Molecular Operating Environment 2013 [18]. Рассматривали следующие последовательности ДНК: $d(AAAAAAAAAA)_2$, $d(CCCCCCCCCC)_2$, $d(ATATATATAT)_2$, $d(CGCGCGCGCG)_2$, $d(ATGCATGCAT)_2$. Для поиска оптимальных вариантов взаимодействия

молекул пептидов и ДНК при их связывании и образовании стабильного комплекса использовали метод молекулярного докинга. Учитывали площадь контакта, число водородных связей, параметры гидрофобных, электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Расчет оценочных функций связывания основывался на силовом поле Amber 12ЕНТ и генетическом алгоритме поиска GBVI/WSA [9, 12]. Связывающие участки ДНК рассматривали в виде классической В-формы с малой и большой бороздками шириной 1,2 и 2,2 нм, соответственно. После построения молекулы ДНК и пептидов протонировали при pH 7 и $T=300$ К. Энергию взаимодействия пептидов с ДНК определяли по значению 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; α , β — экспериментально определенные константы, которые зависят от силового поля; E_{coul} — значение кулоновской энергии, которую рассчитывали 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 [19]. Было проведено по 10 итераций докинга пептидов *AED* и *EDL* с каждым дуплексом ДНК. Решения докинга ранжировали по убыванию от наиболее до наименее энергетически выгодного решения.

Статистическая обработка экспериментальных данных включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения от среднего и доверительного интервала для каждой выборки, ее проводили в программе Statistica 6.0. Для анализа вида распределения и проверки нулевой гипотезы использовали критерий Шапиро—Уилка, для оценки статистической однородности нескольких выборок — непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала—Уоллиса). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольных культурах клеток увеличение числа клеток наблюдали на 3-и и 5-е сутки, на 7-е сутки их численность стабилизировалась и к 10–13-м суткам число клеток резко снижалось (рис. 1). Пептиды *T-31* и *T-35* оказывали оди-

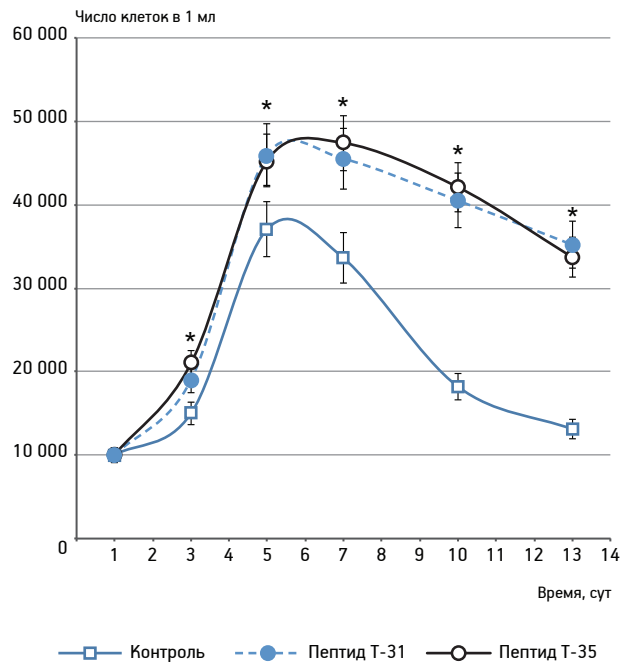


Рис. 1. Влияние пептидов на ход кривой роста «старой» культуры клеток почек (14-й пассаж).

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем

наковое действие на ход кривой клеточного роста, достоверно повышая численность субпопуляции клеток почек с 3-х по 13-е сутки. При этом максимальный эффект пептидов наблюдали на 10-е и 13-е сутки, что указывает на замедление процесса клеточной гибели (см. рис. 1).

В опытах, проведенных методом иммуноцитохимии, пептид *AED* достоверно увеличивал площадь экспрессии *SIRT-6* как в «молодых», так и в «старых» культурах клеток, соответственно, в 1,3 и 2,8 раза по сравнению с контролем и уменьшал экспрессию маркера $\rho 53$, соответственно, в 2,4 и 1,8 раза (табл. 1). При исследовании влияния пептида *AED* на экспрессию маркеров $\rho 16$ и $\rho 21$ достоверного изменения их площади экспрессии не выявлено. Пептид *EDL* также увеличивал площадь экспрессии маркера *SIRT-6* в 1,6 и 3,3 раза в «молодых» и «старых» культурах клеток, соответственно, и уменьшал экспрессию следующих маркеров: $\rho 16$ — в 2,8 и 1,8 раза, $\rho 21$ — в 2,9 и 1,8 раза и $\rho 53$ в 1,7 и 3,2 раза (см. табл. 1). При морфологическом анализе клеток почек «молодых» культур при добавлении пептида *EDL* наблюдали снижение окрашивания на маркер $\rho 16$ по сравнению с контролем, что также свидетельствовало о том, что при добавлении пептида происходит снижение экспрессии маркера $\rho 16$. Таким образом, пептид *EDL* оказывал более выраженный эффект

Влияние трипептидов на экспрессию маркеров старения в культурах клеток почек

Маркер старения	Контроль, $M \pm m$, %		Пептид <i>AED</i> , $M \pm m$, %		Пептид <i>EDL</i> , $M \pm m$, %	
	«молодые» культуры	«старые» культуры	«молодые» культуры	«старые» культуры	«молодые» культуры	«старые» культуры
<i>SIRT-6</i>	8,5±1,0	4,5±0,8	11,3±0,6*	12,8±0,7**	13,3±0,4*	14,9±0,4**
<i>p16</i>	5,8±0,9	3,5±0,5	5,0±0,4	2,1±0,1**	2,1±0,2*	1,9±0,2**
<i>p21</i>	5,2±1,0	3,0±0,6	4,1±0,3	3,6±0,3	1,8±0,2*	1,9±0,2**
<i>p53</i>	7,9±1,5	7,9±1,6	3,2±0,4*	4,2±0,4**	4,6±0,3*	2,5±0,9**

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем в «молодых» культурах клеток почек; ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем в «старых» культурах клеток почек

на экспрессию маркеров старения в культурах клеток почек по сравнению с пептидом *AED*.

Для анализа экспериментально полученных данных было изучено взаимодействие пептидов с различными последовательностями дуплексов ДНК методом молекулярного докинга. Для каждого пептида найдено по 24–29 энергетически выгодных и атомистических точных решений, описывающих разные варианты связывания пептид–ДНК. Оказалось, что по своим стерическим характеристикам пептиды *AED* и *EDL* легко встраиваются как в малую, так и в большую бороздку (рис. 2, а, б). Однако наиболее энергетически выгодные комплексы пептиды образуют с малой бороздкой ДНК (табл. 2). Разница между значениями оценочной функции при связывании в малой и большой бороздках составила в среднем 2 ккал/моль. В табл. 2 представлены значения оценочных

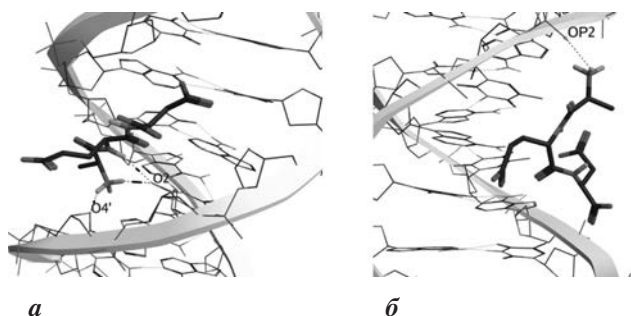


Рис. 2. Взаимодействие пептида *AED* с последовательностью $d(ATATATATAT)_2$ со стороны малой (а) и большой (б) бороздок. Здесь и на рис. 3: черным цветом изображен пептид, светло-серым — атомы полярных водородов пептида; атомы неполярных водородов не отображены; пунктиром выделены водородные связи между атомами пептида и азотистыми основаниями; буквами обозначены атомы нуклеотидов: N_6 — атом азота во втором положении аденина, N_7 — атом азота в седьмом положении аденина, O_2 — атом кислорода во втором положении тимина; OP_2 — атом кислорода фосфатной группы, O_4 — атом кислорода дезоксирибозы

функций комплексов пептидов с последовательностями ДНК в малой и большой бороздках. Самое низкое значение оценочной функции составило –7,8 ккал/моль, самое высокое –2,2 ккал/моль. Выявлено, что оба пептида образовывали наиболее энергетически выгодные комплексы с последовательностью $d(ATATATATAT)_2$ в малой бороздке (см. табл. 2, рис. 2, рис. 3).

В результате теоретического моделирования показано, что пептиды связывались, в основном, с атомами кислорода и углерода сахарофосфатного остова (OP , C'). Однако с азотистыми основаниями пептиды также взаимодействовали как со стороны большой, так и со стороны малой бороздок, формируя сеть водородных связей с атомами азота N_2 гуанина, N_4 цитозина, N_6 аденина, атомом кислорода O_2 тимина. Наиболее активно во взаимодействиях участвовали N -концевые аминокислоты (NH_3^+) остатков аланина в пептиде *AED* и глутаминовой кислоты в пептиде *EDL*, связываясь с отрицательно заряженным фосфатным остовом ДНК.

Установлено, что пептиды *AED* и *EDL* стимулируют экспрессию белка *SIRT-6* и ингибируют экспрессию проапоптозного белка *p53* в «молодых» и «старых» культурах клеток почки крыс. Пептид *EDL* также ингибирует экспрессию основных

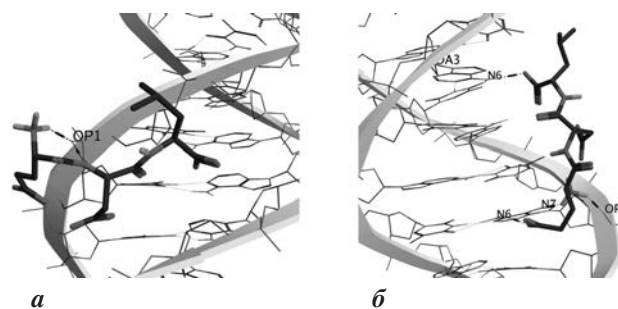


Рис. 3. Взаимодействие пептида *EDL* с последовательностью $d(ATATATATAT)_2$ со стороны малой (а) и большой (б) бороздок

регуляторов клеточного цикла — маркеров старения p16 и p21. Методами молекулярного докинга исследована возможность взаимодействия пептидов с различными участками ДНК. Выявлено, что на энергию образования комплекса влияет первичная последовательность нуклеотидов ДНК.

Наиболее энергетически выгодный комплекс образовывался при связывании пептидов с последовательностью d(ATATATATA)₂. Оба пептида связывались с одинаковым значением энергии, что объясняет схожий биологический эффект пептидов в культурах клеток. Можно предположить, что пептиды связываются с TATA-боксом в генах белков-маркеров старения клеток, что способствует изменению их экспрессии. Это подтверждает результаты ранее проведенных исследований по влиянию короткого пептида AEDG (Ala—Glu—Asp—Gly) на плавление двуцепочечной ДНК [16]. Было выявлено, что добавление пептида в раствор с ДНК способствовало снижению температуры плавления ДНК при ее нагревании. При исследовании методом гель-хроматографии было выявлено, что пептид образовывал устойчивый комплекс с синтетической двуспиральной ДНК (TATATA)_n [7, 16].

Таблица 2

Докинг исследуемых пептидов в участки ДНК

ДНК-пептидный комплекс	S, ккал/моль	Бороздка ДНК	Межмолекулярные взаимодействия (водородные и ионные связи)
d(AAAAAAAAAA) ₂ -AED	-4,60	Малая	Ala(CH _{OH}) ₂ →T ₃₀ (O ₃); Asp(COO ⁻) _{OH} ←A ₉ (C ₅); Asp(COO ⁻)←A ₉ (C ₄); Ala(NH ⁺) ₁₆ ←T ₂₁ (OP ₁)
d(AAAAAAAAAA) ₂ -EDL	-4,59	Большая	Ala(NH ⁺) ₃ →T ₁₆ (OP ₂); Ala(NH ⁺) ₁₆ ←T ₁₆ (OP ₂); Glu(NH _{OH}) ₁₆ →T ₁₆ (OP ₂)
d(CCCCCCCCCC) ₂ -AED	-4,60	Малая	Glu(NH ⁺) ₃ →T ₁₇ (OP ₁); Asp(NH _{OH}) ₁₇ →T ₁₇ (OP ₁); Glu(NH ⁺) ₁₇ ←T ₁₇ (OP ₁)
d(CCCCCCCCCC) ₂ -EDL	-4,59	Большая	Glu(NH ⁺) ₃ →T ₁₄ (O ₅); Glu(CH _{OH}) ₁₄ →T ₁₅ (OP ₂); Asp(NH _{OH}) ₁₅ →T ₁₅ (OP ₂); Glu(NH ⁺) ₁₅ ←T ₁₄ (OP ₂); Glu(NH ⁺) ₁₄ ←T ₁₄ (OP ₂)
d(CCCCCCCCCC) ₂ -EDL	-5,94	Малая	Glu(CO _{OH}) ₃ ←C ₅ (C ₁); Asp(COO ⁻)←C ₂₂ (N ₂)
d(CCCCCCCCCC) ₂ -EDL	-4,60	Большая	Glu(COO ⁻)←C ₂ (N ₄)
d(CCCCCCCCCC) ₂ -EDL	-6,54	Малая	Glu(NH ⁺) ₃ →C ₂₃ (O ₃); Glu(NH ⁺) ₁₈ ←G ₂₄ (OP ₁); Glu(COO ⁻)←C ₃ (C ₁); Glu(COO ⁻)←G ₂₂ (N ₂); Leu(COO ⁻)←G ₂₁ (N ₂); Glu(COO ⁻)←G ₂₃ (N ₂)
d(ATATATATAT) ₂ -AED	-4,11	Большая	Glu(NH ⁺) ₃ →G ₁₈ (OP ₂); Glu(NH ⁺) ₁₈ ←G ₁₈ (OP ₂); Asp(NH _{OH}) ₁₈ →G ₁₈ (OP ₂)
d(ATATATATAT) ₂ -EDL	-7,07	Малая	Ala(NH ⁺) ₃ →T ₈ (O ₂); Ala(NH ⁺) ₈ →A ₉ (O ₄); Glu(NH _{OH}) ₈ →T ₈ (O ₂); Ala(NH ⁺) ₆ →T ₆ (OP ₂); Ala(NH ⁺) ₁₆ ←T ₁₆ (OP ₂)
d(ATATATATAT) ₂ -EDL	-3,46	Большая	Glu(NH ⁺) ₃ →T ₁₀ (O ₂); Glu(NH ⁺) ₁₁ →A ₁₁ (O ₄); Glu(CH _{OH}) ₁₁ →T ₁₆ (OP ₂); Asp(CO ⁻)←T ₁₀ (C ₄)
d(CGCGCGCGCG) ₂ -AED	-7,08	Малая	Glu(NH ⁺) ₃ →A ₁₉ (N ₇); Glu(COO ⁻)←A ₁₉ (N ₇); Leu(COO ⁻)←A ₃ (N ₆); Glu(NH ⁺) ₃ ←A ₃ (N ₆)
d(CGCGCGCGCG) ₂ -EDL	-5,00	Большая	Asp(COO ⁻)←G ₁₉ (N ₂)
d(CGCGCGCGCG) ₂ -EDL	-4,52	Малая	Asp(COO ⁻)←C ₆ (N ₄); Glu(NH ⁺) ₁₇ ←G ₁₇ (OP ₂)
d(ATGCATGCAT) ₂ -AED	-4,55	Большая	Ala(NH ⁺) ₃ →C ₈ (OP ₂); Ala(NH ⁺) ₈ →C ₈ (C ₅); Glu(COO ⁻)←C ₁₀ (N ₄); Ala(NH ⁺) ₁₀ ←C ₁₀ (OP ₂); Ala(NH ⁺) ₈ ←G ₉ (OP ₂)
d(ATGCATGCAT) ₂ -EDL	-6,80	Малая	Glu(COO ⁻)←G ₁₉ (N ₂); Leu(COO ⁻)←G ₃ (N ₂); Leu(COO ⁻)←G ₂₁ (N ₂); Leu(COO ⁻)←G ₂₁ (N ₂)
d(ATGCATGCAT) ₂ -AED	-4,59	Большая	Asp(COO ⁻)←C ₆ (N ₄); Glu(NH ⁺) ₁₇ ←G ₁₇ (OP ₂)
d(ATGCATGCAT) ₂ -EDL	-6,04	Малая	Ala(NH ⁺) ₃ →C ₂₂ (OP ₁); Ala(CO _{OH}) ₂₂ ←C ₂₂ (C ₅); Glu(COO ⁻)←G ₂₁ (N ₂); Asp(COO ⁻)←G ₇ (C ₁); Ala(NH ⁺) ₂₂ ←C ₂₂ (OP ₁)
d(ATGCATGCAT) ₂ -EDL	-4,17	Большая	Glu(NH _{OH}) ₆ →T ₆ (OP ₂); Asp(COO ⁻)←C ₈ (N ₄); Ala(NH ⁺) ₁₇ ←G ₇ (OP ₁); Ala(NH ⁺) ₁₇ ←G ₇ (OP ₂)
d(ATGCATGCAT) ₂ -EDL	-4,60	Малая	Asp(NH _{OH}) ₁₇ →G ₁₇ (O ₄); Glu(COO ⁻)←T ₁₀ (C ₅)
d(ATGCATGCAT) ₂ -EDL	-3,82	Большая	

Примечание. Стрелками показано направление передачи протона между атомами молекул соответствующего пептида и ДНК; *ionic* — ионные взаимодействия атомов; C — цитозин; A — аденин; G — гуанин; T — тимин (цифрами обозначены номера нуклеотидов в структуре модели молекулы ДНК); S — значение оценочной функции докинга; *OH* — основная пептидная цепь

Заключение

В целом, совокупность представленных данных указывает, что в основе геропротекторного действия пептидов *AED* и *EDL* лежит их способность связываться со специфическими участками в генах белков-маркеров клеточного старения, участвующих в регуляции функциональной активности почек.

Литература

1. Брюханов В. М., Жариков А. Ю., Зверев Я. Ф. и др. Опыт применения сырья из свиных почек для фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31. № 3. С. 97–103.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г. М.: Медицина, 2002.
3. Кайдашев И. П., Боброва Н. А., Гейко О. А. Сравнительное изучение активности естественного пептидного комплекса почек и его синтетических аналогов при аутоиммунном нефрите // Экспер. и клин. фармакол. 1998. № 4. С. 44–47.
4. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Рыжак Г. А. Средство, нормализующее функции почек, и способ его получения: Патент РФ 2302868 С1, МПК А 61 К 35/23, А 61 Р 13/12. № 2006122059/15; Заявл. 22.06.2006; опубл. 20.07.2007 Бюл. № 20.
5. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Полякова В. О. и др. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении *in vitro* // Бюл. экспер. биол. 2014. Т. 157. № 2. С. 227–230.
6. Amano C., Ito T., Egawa M. et al. Effects of different administration protocols on the plasma concentration of donepezil hydrochloride in dementia patients with stage 5 chronic kidney disease // Nephron Extra. 2013. Vol. 3. № 1. P. 59–65.
7. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
8. Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D. et al. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 30. P. 45–50.
9. Corbeil C. R., Williams C. I., Labute P. Variability in docking success rates due to dataset preparation // J. Comput. Aided Mol. Des. 2012. Vol. 26. P. 775–786.
10. Dolezalova D., Mraz M., Barta T. et al. MicroRNAs regulate p21(Waf1/Cip1) protein expression and the DNA damage response in human embryonic stem cells // Stem Cells. 2012. Vol. 7. P. 1362–1372.
11. Dotto G. P. p21(WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle? // Biochim. Biophys. Acta. 2000. Vol. 31. № 1 P. M43–M56.
12. Gerber P. R., Müller K. MAB, a generally applicable molecular force field for structure modelling in medicinal chemistry // J. Comput. Aided Mol. Des. Jun. 1995. Vol. 9. № 3. P. 251–268.
13. Hara E., Smith R., Parry D. et al. Regulation of p16CDKN2 expression and its implications for cell immortalization and senescence // Molec. cell Biol. 1996. Vol. 16. № 3. P. 859–867.
14. He Y., Lian G., Lin S. et al. MDM2 Inhibits Axin-Induced p53 Activation Independently of its E3 Ligase Activity // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 6. P. 34–41.
15. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel: Karger AG, 2005.
16. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // Neuroendocr. Lett. 2005. Vol. 26. P. 237–241.
17. Lombard D. B., Schwer B., Alt F. W., Mostoslavsky R. SIRT6 in DNA repair, metabolism and ageing // J. Int. Med. 2008. Vol. 263. № 2. P. 128–141.
18. Molecular Operating Environment (MOE), 2013.08; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2013.
19. Naïm M., Bhat S., Rankin K. N. et al. Solvated interaction energy (SIE) for scoring protein-ligand binding affinities. 1. Exploring the parameter space // J. chem. Inf. Model. 2007. Vol. 47. P. 122–133.
20. Van Meter M., Mao Z., Gorbunova V., Seluanov A. SIRT6 overexpression induces massive apoptosis in cancer cells but not in normal cells // Cell Cycle. 2011. Vol. 10. № 18. P. 3153–3158.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 651–656

V. Kh. Khavinson^{1,2,3}, S. I. Tarnovskaya², N. S. Linkova^{2,4}, V. O. Polyakova², A. O. Durnova²,
T. E. Nitchik², I. M. Kvetnoy², M. M. Dyakonov², P. P. Yakutseni⁴

TRIPEPTIDES SLOW DOWN AGING PROCESS IN RENAL CELL CULTURE

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034;

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

e-mail: linkova@gerontology.ru; ³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; ⁴ Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251

The mechanism of geroprotective effect of peptides *AED* and *EDL* was studied in ageing renal cell culture. Peptide *AED* and *EDL* increase cell proliferation, decreasing expression of marker of aging *p16*, *p21*, *p53* and increasing expression of *SIRT-6* in young and aged renal cell culture. The reduction of *SIRT-6* synthesis in cell is one of the causes of cell senescence. On the basis of experimental data models of interaction of peptides with various sites of DNA were constructed. Both peptides form most energetically favorable complexes with *d(ATATATATAT)*₂ sequences in minor groove of DNA. It is shown that interaction of peptides *AED* and *EDL* with DNA is the cause of gene expression, encoded marker of ageing in renal cells.

Key words: tripeptide, marker of aging, kidney, molecular modeling

О. А. Янова¹, Д. С. Медведев¹, Н. С. Линькова^{1, 2}, Н. И. Трифонов¹, М. М. Дьяконов¹

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ КРАЙНЕВЫСОКОЧАСТОТНОЙ И ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

В работе изучено сочетанное влияние электромагнитного излучения крайневысокочастотного (КВЧ) и инфракрасного (ИК) диапазонов на экспрессию маркеров клеточного обновления (*Ki67*, *p53*) и провоспалительного цитокина *TNF-α* в буккальном эпителии у людей разного возраста с хроническим пародонтитом. После курса КВЧ- и ИК-терапии наблюдается повышение экспрессии пролиферотропного протеина *Ki67*, снижение синтеза проапоптозного белка *p53* и провоспалительного цитокина *TNF-α* у людей молодого, зрелого и пожилого возраста, страдающих хроническим пародонтитом. Полученные данные свидетельствуют о возможности влияния метода КВЧ- и ИК-терапии на патогенетические механизмы хронического пародонтита у людей разного возраста.

Ключевые слова: пародонтит, КВЧ-терапия, ИК-терапия, сигнальные молекулы, возраст

Высокая распространённость, склонность к прогрессированию и многогранное воздействие на зубочелюстную систему и организм в целом позволяют отнести заболевания пародонта к числу актуальных проблем современной медицины [15]. Распространённость воспалительных заболеваний пародонта у людей пожилого возраста составляет более 90 % [15]. Воспаление пародонта у лиц старше 60 лет усугубляется сопутствующими соматическими заболеваниями. Арсенал применяемых в пародонтологии лекарственных препаратов постоянно расширяется. Медикаментозная терапия является важнейшей составляющей комплексного лечения, однако многостороннее воздействие, оказываемое на организм, не всегда приводит к желаемому результату [10].

Одним из перспективных направлений в профилактике и комплексном лечении пародонтита у пациентов пожилого и старческого возраста является применение лечебных физических факторов. В ряде исследований показана эффективность

применения КВЧ-терапии в комплексном лечении пациентов с пародонтитом [12, 16]. Поскольку одним из основных механизмов КВЧ-терапии является повышение неспецифической резистентности организма, мобилизация иммунных и регуляторных функций [9], назначение этого метода пациентам с пародонтитом патогенетически оправдано. Вместе с тем, известно, что инфракрасное излучение может проникать на глубину 5–6 см, влиять на микроциркуляцию и проницаемость сосудов и, тем самым, способствовать удалению из тканей продуктов воспаления [7, 18]. Учитывая патогенез развития пародонтита, перспективным является изучение сочетанного влияния электромагнитного крайневысокочастотного (КВЧ) и инфракрасного излучения (ИК) в комплексном лечении пациентов старших возрастных групп, страдающих пародонтитом. В связи с этим, целью работы явилось изучение молекулярных механизмов сочетанного действия КВЧ- и ИК-терапии у людей разного возраста с пародонтитом.

Материалы и методы

Для исследования влияния КВЧ- и ИК-излучения на течение хронического пародонтита были использованы образцы буккального эпителия (БЭ), взятые у 55 человек 45–89 лет с помощью цитощетки со слизистой оболочки щеки. БЭ был выбран нами в качестве объекта исследования в связи с тем, что его можно рассматривать как пограничную зону между внешней и внутренней средой организма [3]. Изменения функциональной активности клеток БЭ во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма при патологических состояниях и старении организма [1, 4]. Цитологические мазки готовили

методом жидкостной цитологии с использованием автоматизированной системы «Novoprep NRS» (Франция).

Все пациенты были разделены на три возрастные группы в соответствии с классификацией ВОЗ: 1-я (45–59 лет, $n=25$) — лица зрелого возраста; 2-я (60–74 года, $n=20$) — люди пожилого возраста; 3-я — лица старческого возраста (75–89 лет, $n=20$). Все группы были однородными по полу.

Облучение ротовой полости пациентов проводили с помощью аппарата КВЧ–ИК-терапии «Триомед» (ООО «Триомед», Санкт-Петербург), который представляет собой источник низкоинтенсивного излучения (менее 10 мкВт/см²) электромагнитных волн крайневисокочастотного и инфракрасного диапазонов для неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека (Рег. удост. ФСР № 2009/06554 от 17 августа 2012 г.). В работе использовали излучатели «Противовоспалительный» и «Инфракрасный» (программы модуляции № 26 и № 5 по единому реестру программ производителя). В течение одной процедуры с помощью КВЧ-излучателя и ИК-излучателя проводили поочередное воздействие на правую и левую стороны верхней челюсти, правую и левую стороны нижней челюсти, по 5 мин на каждую зону. Таким образом, общее время одного сеанса составило 20 мин. Процедуру проводили ежедневного в утренние часы в течение 10 дней. Забор БЭ осуществляли за 1 сут до начала первого сеанса облучения и на следующий день после проведения последнего сеанса.

Полученный материал БЭ подвергали иммуноцитохимическому исследованию. Для этого использовали первичные моноклональные антитела к маркерам *Ki67* (1:50, Novocastra), *p53* (1:75, Novocastra) и *TNF-α* (1:75, Dako) и вторичные антитела — биотинилированные антимышинные иммуноглобулины (все реагенты от «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).

Оценку результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическим методом на микроскопе «Nikon Eclipse E400» с помощью цифровой камеры «Nikon DXM1200» и программного обеспечения Videotest Morphology 5.2. В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 200. Площадь экспрессии рассчитывали

как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Выбор исследуемых сигнальных молекул был обусловлен их участием в процессах клеточного обновления (пролиферотропный протеин *Ki67* и проапоптозный белок *p53*) и развитии воспалительной реакции — цитокин *TNF-α*.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе Statistica 7.0. Для сравнения и оценки межгрупповых различий использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни, который является наиболее точным методом для сравнения выборок, включающих около 20–30 элементов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После проведения курса КВЧ- и ИК-терапии все пациенты отмечали улучшение состояния. Пациенты отмечали снижение выраженности основных симптомов пародонтита — уменьшение кровоточивости десен, исчезновение неприятного запаха изо рта и отсутствие гнойных выделений из зубов. Экспрессия изученных сигнальных молекул *Ki67*, *p53* и *TNF-α* была выявлена во всех изученных образцах БЭ пациентов с пародонтитом. Однако уровень экспрессии различался в зависимости от возраста пациента и терапии.

Площадь экспрессии проапоптозного белка *p53* в БЭ пациентов до лечения была несколько выше у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми людьми и лицами зрелого возраста (рис. 1). После проведения курса КВЧ–ИК-терапии во всех исследуемых возрастных группах наблюдали снижение выраженности апоптоза в БЭ: у людей молодого возраста — в 4,03 раза, у лиц зрелого возраста — в 2,33 раза и у людей пожилого возраста — в 3,11 раза.

Площадь экспрессии пролиферотропного протеина *Ki67* в БЭ пациентов до лечения имела выраженную возрастную зависимость (рис. 2). Так, при переходе от молодого к зрелому возрасту и переходе от зрелого возраста к пожилому, площадь экспрессии *Ki67* снижалась примерно в 2 раза. Выявленное возрастное снижение способности клеток БЭ к пролиферации характерно практически для всех тканей организма и отражает системные процессы возрастной инволюции. После курса КВЧ- и ИК-терапии у лиц молодого возраста пролиферативная способность клеток не изменялась, а

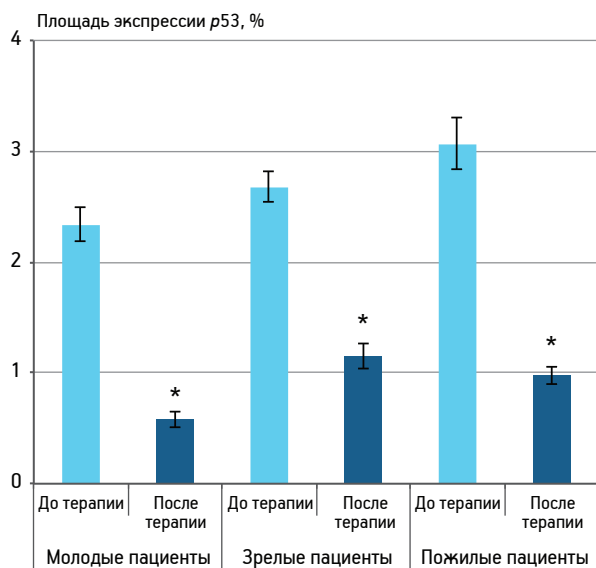


Рис. 1. Влияние КВЧ–ИК-излучения на экспрессию проапоптозного протеина p53 в буккальном эпителии пациентов разного возраста с пародонтитом.

Здесь и на рис. 2, 3: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до применения КВЧ–ИК-терапии

у лиц старше 45 лет наблюдали повышение способности БЭ к пролиферации. Так, площадь экспрессии Ki67 возрастала у лиц зрелого возраста в 2,62 раза, у людей пожилого возраста — в 3,16 раза.

Площадь экспрессии провоспалительного цитокина *TNF-α* в БЭ пациентов всех исследуемых возрастных групп до лечения находилась на достаточно высоком уровне, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса (рис. 3). После курса КВЧ- и ИК-терапии во всех исследуемых возрастных группах наблюдали сильное снижение экспрессии *TNF-α* в БЭ: у людей молодого возраста — в 7,47 раза, у лиц зрелого возраста — в 6,08 раза, у людей пожилого возраста — в 6,25 раза.

Ранее было установлено, что при воспалении пародонта наблюдается повышение уровня экспрессии белка p53, что коррелирует со степенью повреждения ДНК [8, 14]. Эти результаты хорошо согласуются с полученными нами данными до лечения пациентов и указывают на способность КВЧ- и ИК-терапии нивелировать повреждения ДНК и гибель клеток при пародонтите у пациентов разного возраста.

В другом исследовании авторы указывают на тесную связь между активацией апоптоза клеток при хроническом пародонтите и снижением их пролиферативной способности, что также согласуется с нашими данными. Так, у 60 больных с хроническим пародонтитом на фоне рефрактерной

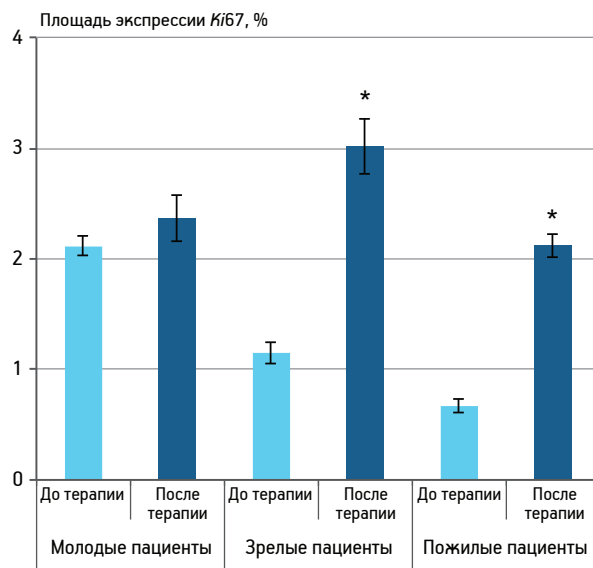


Рис. 2. Влияние КВЧ–ИК-излучения на экспрессию пролиферотропного протеина Ki67 в буккальном эпителии пациентов разного возраста с пародонтитом

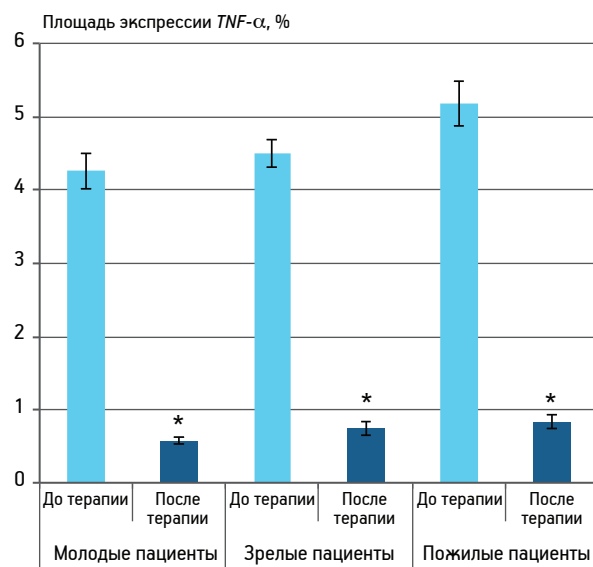


Рис. 3. Влияние КВЧ–ИК-излучения на экспрессию провоспалительного цитокина *TNF-α* в буккальном эпителии пациентов разного возраста с пародонтитом

формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни «клеточная пролиферация характеризуется прогрессирующим отставанием от апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта» [2]. При этом нами установлено, что КВЧ–ИК-излучение стимулирует смещение баланса процессов клеточного обновления в сторону преобладания процессов пролиферации над апоптозом.

Известно, что при хроническом пародонтите значительно повышается экспрессия провоспалительных цитокинов *TNF-α*, *IFN-α* и *IFN-γ*

[13, 17]. Эффективность противовоспалительного действия некоторых лекарственных средств, например 5% линимента циклоферона, основана на нормализации цитокинового баланса в десневой жидкости [17]. Увеличение выработки *TNF-α* вызывает повышение секреции *IL-1* и *IL-6*, которые способствуют снижению костной массы [13]. *TNF-α* подавляет функцию остеобластов: угнетает их способность вырабатывать матрикс, участвующий в минерализации, блокирует дифференциацию предшественников остеобластов, вызывает устойчивость остеобластов к кальцитриолу. *TNF-α* стимулирует экспрессию генов, способствующих костной резорбции (гены *IL-6*, *RANKL* и др.), и подавляет экспрессию генов, ингибирующих костеобразование (гены *VDR*, остеокальцина и др.) [5, 6].

Таким образом, повышение экспрессии *TNF-α* играет определяющую роль в патогенезе пародонтита. После курса лечения циклофероном у пациентов с пародонтитом снижается уровень провоспалительных цитокинов, *TNF-α* и *IFN-γ* и повышается уровень противовоспалительных цитокинов *IL-4* и *IL-10* [11]. Полученные нами данные свидетельствуют, что КВЧ–ИК-излучение имеет сходный механизм действия, в 6–7 раз снижая экспрессию провоспалительного цитокина *TNF-α* у пациентов с хроническим пародонтитом.

Заключение

Таким образом, было установлено, что сочетанное применение КВЧ- и ИК-терапии способствует повышению экспрессии пролиферотропного протеина *Ki67*, снижению синтеза проапоптозного белка *p53* и провоспалительного цитокина *TNF-α* у людей молодого, зрелого и пожилого возраста с хроническим пародонтитом. Поскольку в основе патогенеза хронического пародонтита лежит нарушение экспрессии указанных сигнальных молекул, сочетанное применение КВЧ- и ИК-терапии можно отнести к патогенетическому методу лечения данного заболевания у людей разного возраста.

Литература

1. Кветная Т.В., Линькова Н.С., Седов Е.В. и др. Экспрессия факторов дифференциации и ремоделирования межклеточного матрикса в буккальном эпителии человека при старении // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 432–436.
2. Осадчук М.А., Булкина Н.В. Пролиферативная активность эпителиоцитов десны в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у больных рефрактерной формой гастроэзофагиальной рефлюксной болезни // Бюл. мед. интернет-конф. 2013. Т. 3. № 3. С. 134–139.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний // Молекул. мед. 2012. № 4. С. 18–23.
4. Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л. и др. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 610–613.
5. Boughman J.A. Problems of genetic model testing in early onset periodontitis // J. Periodontol. 1998. Vol. 59. № 5. P. 332–337.
6. Checchi L. Test genetico e microbiologico nella malattia parodontale // Miherva stomatol. 2004. Vol. 53. № 6. P. 345–353.
7. Drobyshev V.A., Filippova G.N., Loseva M.I. The use of low-frequency magnetotherapy and EHF puncture in the combined treatment of arterial hypertension in vibration-induced disease // Vopr. Kurortol. Fizioter Lech. Fiz. Kult. 2000. Vol. 3. P. 9–11.
8. Gamonal J., Bascones A., Acevedo A., Blanco E., Silva A. Apoptosis in chronic adult periodontitis analyzed by in situ DNA breaks, electron microscopy, and immunohistochemistry // J. Periodontol. 2001. Vol. 72. № 4. P. 517–525.
9. Gapeev A.B., Romanova N.A., Chemeris N.K. Changes in the chromatin structure of lymphoid cells under the influence of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation against the background of inflammatory process // Biofizika. 2011. Vol. 56. № 4. P. 688–695.
10. Iordanishvili A.K., Soldatov S.V., Moskalev A.V. et al. Methodic approaches to treatment of the chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients // Adv. Geront. 2011. Vol. 24. № 3. P. 515–520.
11. Javed F., Ahmed H.B., Mikami T. et al. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis // J. Investig. Clin. Dent. 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–8.
12. Kazarina L.N., Okulova Iu. V. Influence of HFF-range radiation therapy upon dynamics of biochemical indices in patients with chronic generalized periodontitis // Stomatologija. 2007. Vol. 86. № 4. P. 22–24.
13. Kotake S., Nanke Y. Effect of $TNF\alpha$ on osteoblastogenesis from mesenchymal stem cells // Biochim. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1840. № 3. P. 1209–1213.
14. Kuzenko E.V., Romaniuk A.N., Politun A.M., Moskalenko R.A. Pathogenesis of periodontal cell DNA damage during periodontitis // Georg. Med. News. 2013. Vol. 217. P. 57–61.
15. Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence // Oral Hlth Dent. Manag. 2014. Vol. 13. № 1. P. 71–80.
16. Samoïlovich V.A. The immunological assessment of exposure to millimeter electromagnetic waves in periodontosis // Lik Sprava. 1996. Vol. 7–9. P. 151–154.
17. Soboleva L.A., Siakin R.R., Blinnikova E.N. et al. Parodontitis immunotropic therapy in patients with chronic viral and bacterial infections // Stomatologija. 2010. Vol. 89. № 3. P. 20–22.
18. Tsimmerman Ia.S., Teliaper I.I. Effectiveness of ulcer treatment with electromagnetic radiation of extremely high frequency (EHF therapy) and some mechanism of its therapeutic action // Klin. Med. (Mosk). 2002. Vol. 80. № 5. P. 13–18.

O. A. Yanova¹, D. S. Medvedev¹, N. S. Linkova^{1,2}, N. I. Trifonov¹, M. M. Dyakonov¹

**MOLECULAR MECHANISMS OF COMBINED EXTREMELY RADIOFREQUENCY AND INFRARED THERAPY
IN VARIOUS AGE PATIENTS WITH CHRONIC PARODONTITIS**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnicheskaya,
St. Petersburg 195251

The influence of extreme radiofrequency millimeter microwave (EHF) and infrared (IR) electromagnetic emanation on the molecular markers of cell renovation (*Ki67*, *p53*) and proinflammatory cytokine *TNF- α* expression in the buccal cells of various age patients with chronic parodontitis was investigated. The results show that EHF- and IR-electromagnetic emanation increased *Ki67* proliferative marker expression and decreased expression of proapoptosis protein *p53* and proinflammatory cytokine *TNF- α* in the buccal epithelium of young, middle-aged and elderly people with chronic parodontitis. The data obtained open the new ability for patogenetic treatment of various age patients with chronic parodontitis using the EHF- and IR-electromagnetic emanation method.

Key words: *parodontitis, EHF-emission, EHF-emission, signal molecules, age*

Н.Д. Гончарова¹, Л.Г. Иванова¹, Т.Э. Оганян¹, А.А. Венгерин¹, В.Х. Хавинсон²

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА ПАНКРАГЕНА НА ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН

¹ Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, 354376 Сочи, Адлер, Веселое-1, Россия; e-mail: ndgoncharova@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Выраженное увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста в демографической структуре современного общества является одной из основных причин роста численности больных сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе. Цель исследования — изучение влияния Панкрагена (тетрапептида *Lys–Glu–Asp–Trp*) на эндокринную функцию поджелудочной железы у лабораторных приматов, самок макаков резусов, и оценка перспективности его использования для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы. Введение стандартной дозы глюкозы старым животным сопровождалось снижением скорости «исчезновения» глюкозы, более высокими подъемами концентрации инсулина и С-пептида через 5 и 15 мин после введения глюкозы по сравнению с соответствующими значениями у молодых животных, выявленными в аналогичных экспериментах. Десятидневный курс Панкрагена (50 мкг/сут на одно животное, внутримышечно) приводил у большинства старых животных к снижению величин подъема концентрации инсулина и С-пептида в плазме крови через 5 и 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы и увеличению скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции до уровня, наблюдаемого у молодых животных. Восстанавливающий эффект Панкрагена на функцию поджелудочной железы частично сохранялся через 3 нед после отмены препарата. Таким образом, Панкраген является перспективным препаратом для восстановления возрастных нарушений эндокринной функции поджелудочной железы у приматов.

Ключевые слова: островковый аппарат поджелудочной железы, старение, Панкраген, лабораторные приматы

В настоящее время сахарный диабет (СД) по праву называют «неинфекционной эпидемией». По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире достигает 382 млн человек, на территории Российской Федерации этот показатель составляет 10,9 млн больных [9]. Наиболее широкое распростране-

ние получил диабет 2-го типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (СД2), поражающий, главным образом, пожилых людей. Среди основных причин роста числа больных СД2 отмечают существенное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в демографической структуре современного общества [3]. Клинические данные подтверждают, что при физиологическом старении для человека характерно повышение уровней глюкозы, инсулина и проинсулина в крови, понижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинрезистентность), а также снижение чувствительности β -клеток панкреатических островков к глюкозе [1, 3]. Перечисленные выше возрастные изменения являются патофизиологической основой развития СД2, который характеризуется более выраженной, чем у здоровых старых людей, резистентностью периферических тканей к инсулину, увеличением продукции глюкозы печенью и повреждением функции панкреатических β -клеток [3, 4]. В этой связи весьма актуальны как исследования эндогенных и экзогенных факторов возрастного снижения толерантности к глюкозе, так и поиски эффективных и безопасных средств нормализации чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе.

Наиболее перспективной экспериментальной моделью для изучения данных вопросов являются лабораторные приматы, так как только для них, так же как и для человека, в отличие от лабораторных грызунов, характерно развитие спонтанного СД2 [8, 12]. Установлено также, что у обезьян, как и у человека, при физиологическом старении развиваются нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе [2, 6, 7, 11]. Была продемонстрирована также перспективность

использования старых самок макак резусов в качестве животной модели для оценки эффективности препаратов, предназначенных для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы [2, 5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте на лабораторных приматах эффективности использования пептидного препарата «Панкраген», синтезированного в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии методом целенаправленного конструирования на основании анализа аминокислотного состава органопрепарата, выделенного из поджелудочной железы животных, для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы [10].

Материалы и методы

В опытах использовали 5 молодых половозрелых (6–8 лет) и 5 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике НИИ медицинской приматологии РАМН (Сочи) в вольерах или клетках с групповым содержанием. На время эксперимента животные были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с естественным световым и температурным режимом (свет с 6.00 до 18.00 ч; температура 22–28 °С). Все этапы исследования проходили в летне-осеннее время (июль–сентябрь), когда для самок макак резусов не характерны овариальные циклы. Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии западногерманской фирмы «Altromin» (Германия), а также воду в неограниченном количестве и дополнительно свежие овощи и фрукты. В течение 4 нед животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия образцов крови.

После адаптации у всех 10 животных проводили глюкозотолерантный тест для оценки эндокринной функции поджелудочной железы в базальных условиях (фоновые показатели). Затем старым животным в течение 10 дней внутримышечно вводили тетрапептид Панкраген (*Lys–Glu–Asp–Trp*) в дозе 50 мкг/сут на одно животное в 9.00–9.30 ч утра. Использовали инъекционную форму препарата (раствор в ампулах по 100 мкг в 1 мл; серия 010206). На 10-й день введения Панкрагена и спустя 3 нед после его отмены также проводили глюкозотолерантный тест.

Глюкозотолерантный тест проводили, как описано ранее [2, 5–7]. Самкам макак резусов вводили стандартную дозу глюкозы (300 мг/кг м.т. внутривенно натошак). Образцы крови брали из локтевой или бедренной вены до введения глюкозы (0) и через 5, 15, 30, 60 и 120 мин после ее введения. Полученные образцы крови немедленно центрифугировали при температуре +4 °С и 2000 g, отделяли плазму, которую затем замораживали и хранили при температуре –70 °С до анализа концентрации гормональных маркеров функции островкового аппарата поджелудочной железы (инсулина и С-пептида).

Концентрацию глюкозы определяли в день взятия образцов крови глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов реактивов («ВиталДиагностикс», Санкт-Петербург). Коэффициент вариации уровня глюкозы не превышал 5%. Для оценки толерантности к глюкозе рассчитывали показатель скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после внутривенного введения стандартной дозы глюкозы, как было описано ранее [2, 5–7].

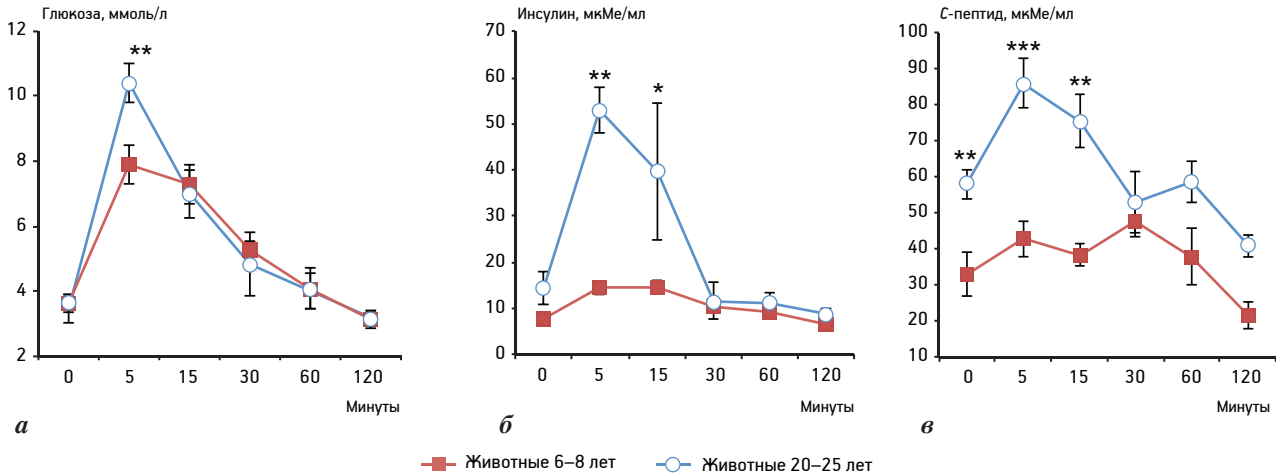
Содержание инсулина и С-пептида определяли иммуноферментным методом не позднее чем через 2 мес после взятия образцов крови с использованием коммерческих диагностических наборов («DSL», США). Коэффициент вариации значений инсулина и С-пептида в контрольной сыворотке самок макак резусов в пределах одной и разных реакций для каждого гормона не превышал, соответственно, 10 и 15%.

При оценке результатов глюкозотолерантного теста рассчитывали площадь под кривой изменения концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови в течение 120 мин в ответ на введение стандартной дозы глюкозы. Расчет площади ответа проводили как было описано ранее [2, 5–7].

Статистическую обработку результатов анализа проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Во всех таблицах представлены средние арифметические значения (*M*) и среднеквадратичные ошибки средних арифметических значений (*m*).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения глюкозотолерантных тестов, выполненных у животных в базальных условиях, приведены на рисунке. Как видно из приведенных данных, концентрация глюкозы у старых животных до введения стандартной дозы глюко-



Динамика уровня глюкозы, инсулина, С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг м. т. внутривенно) у молодых и старых самок макак резусов в базальных условиях (до введения Панкрагена), $M \pm m$.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных

зы была практически такой же, как и у молодых животных (см. рисунок, а). В ответ на введение стандартной дозы глюкозы как у молодых, так и у старых животных концентрация глюкозы в плазме крови резко возросла через 5 и 15 мин и возвращалась к исходным значениям через 60–120 мин (см. рисунок, а). У молодых животных величина подъема глюкозы через 5 мин была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным подъемом уровня глюкозы у старых животных ($7,9 \pm 0,5$ против $10,7 \pm 0,7$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Эти данные указывают на нарушение

у старых животных толерантности к глюкозе, прежде всего в течение первых 5 мин после нагрузки организма глюкозой. Действительно, скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после введения глюкозы у старых животных была значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных — $12,1 \pm 0,5$ против $14,2 \pm 0,4$ % в 1 мин, соответственно ($p < 0,02$), табл. 1.

Исходные значения концентрации инсулина и С-пептида у старых животных проявляли тенденцию к более высоким значениям по сравнению с соответствующими значениями у молодых животных (см. рисунок, б, в). В ответ на нагрузку глюкозой у старых животных наблюдали более выраженный подъем концентрации инсулина и С-пептида через 5 мин и 15 мин после инъекции стандартной дозы глюкозы по сравнению с молодыми животными. Площади под кривыми изменений концентрации инсулина и С-пептида в крови в ответ на введение стандартной дозы глюкозы также были статистически значимо выше, чем у молодых животных. Так, площади под кривыми изменений концентрации инсулина и С-пептида у старых животных, соответственно, составляли 4320 ± 1150 и 8130 ± 470 против 1410 ± 170 и 4660 ± 350 мкМЕ/мл·мин у молодых животных ($p < 0,05$).

Представленные данные по динамике концентрации инсулина и С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, дополнительно к характеру изменений концентрации глюкозы в крови, указывают на развитие нарушений толерантности к глюкозе у старых животных, обусловленной,

Таблица 1

Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы из периферической крови в первые 5 мин после ее введения у молодых и старых самок макак резусов до введения Панкрагена, а также у старых обезьян на фоне введения Панкрагена и через 3 нед после его отмены, $M \pm m$ (% в 1 мин)

Возраст, лет	Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы через 5 мин после ее введения, % в 1 мин
<i>До введения Панкрагена</i>	
6–8	$14,2 \pm 0,4$
20–25	$12,1 \pm 0,5^*$
<i>На фоне введения Панкрагена</i>	
20–25	$13,6 \pm 0,2^{**}$
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>	
20–25	$13,6 \pm 0,7^{**}$

* $p < 0,02$ — по сравнению с соответствующим значением у молодых животных; ** $p < 0,05$ — по сравнению с соответствующим значением до введения Панкрагена

главным образом, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Полученные данные хорошо согласуются с результатами наших ранее опубликованных работ [2, 5–7], а также данными для человека [1, 4] и указывают на развитие при старении относительной резистентности периферических тканей к инсулину.

Результаты изучения глюкозотолерантных тестов у старых самок макак резусов на фоне введения Панкрагена представлены в табл. 2, 3, 4. Как видно из табл. 2, введение Панкрагена не приводило к значимым изменениям в исходном уровне глюкозы в крови. В условиях нагрузки организма экзогенной глюкозой отмечали выраженное понижение концентрации глюкозы через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы по сравнению с соответствующими значениями в базальных условиях, то есть до начала введения Панкрагена. Скорость «исчезновения» глюкозы также увеличи-

валась (см. табл. 1) и достигала соответствующих значений у старых животных ($13,6 \pm 0,20$ против $14,2 \pm 0,4$ % в 1 мин у молодых животных, $\rho > 0,05$), иными словами, восстанавливалась нарушенная толерантность к глюкозе.

Курс Панкрагена приводил к некоторому снижению исходного уровня инсулина, а также к статистически значимому снижению его концентрации через 5 мин и тенденции к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 3). Кроме того, отмечали тенденцию к снижению площади под кривой изменений концентрации инсулина (см. табл. 3).

На фоне введения Панкрагена отмечали тенденцию к снижению исходного уровня С-пептида, а также к статистически значимому снижению его концентрации через 5 мин и тенденции к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 4). Площадь под кривой из-

Таблица 2

Динамика уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены, $M \pm t$

Показатель, ммоль/л	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, ммоль/л•мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,4±0,4	10,4±0,6 ^{1)*, 3)*}	7,0±0,7 ^{3)*}	4,8±0,9	4,0±0,5	3,1±0,1	680±50
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,5±0,3	8,7±0,3 ^{3)*, 5)*}	6,8±0,5 ^{3)*}	5,2±0,8	3,3±0,1	3,4±0,4	670±40
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
Глюкоза	3,1±0,3	8,6±0,9 ^{3)*, 4)*}	7,9±1,4 ^{2)*}	7,5±1,7	3,7±0,3	3,4±0,2	750±80

^{1)*} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; ^{4)*} $p < 0,05$; ^{5)*} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

Таблица 3

Динамика уровня инсулина в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены, $M \pm t$

Показатель, мкМЕ/мл	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл•мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
Инсулин	14±3	53±5 ^{2)*, 4)*}	39±10 ^{1)*, 3)*}	12±4	11±2	9±1	3040±220
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
Инсулин	9±3	30±8 ^{3)*, 5)*}	27 ±10	19±9	11±3	7±3	2190±900
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
Инсулин	17±5	38±6 ^{3)*}	21±1	20±5	13±4	5±1	2510±140

^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; ^{3)*} $p < 0,05$; ^{4)*} $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; ^{5)*} $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

Динамика уровня С-пептида в условиях глюкозотолерантного теста у старых самок макак резусов до введения Панкрагена, на 10-й день введения и через 3 нед после его отмены, М±т

Показатель, мкМЕ/мл	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл·мин
		5	15	30	60	120	
<i>До введения Панкрагена</i>							
С-пептид	58±4 ^{1)*}	86±6 ^{2)*}	75±7 ^{1)*}	53±8	58±6	41±3	7910±610
<i>На 10-й день введения Панкрагена</i>							
С-пептид	46±9	66±8 ^{3)*}	68±13	70±10	58±10	35±7	7240±920
<i>Через 3 нед после отмены Панкрагена</i>							
С-пептид	57±6	94±10	95±10	69±10	73±9	45±3	9230±570

^{1)*} $p < 0,01$; ^{2)*} $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных; ^{3)*} $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена

менений концентрации С-пептида также проявляла тенденцию к снижению (см. табл. 4). Таким образом, динамика концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в ответ на введение стандартной дозы глюкозы приобретала характер, сходный с реакцией островкового аппарата поджелудочной железы у молодых животных. Представленные результаты указывают на способность Панкрагена частично восстанавливать развивающуюся при физиологическом старении инсулинрезистентность.

Несмотря на однонаправленные изменения в динамике концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в ответ на введение Панкрагена у большинства животных, следует отметить, что у одного животного (№ 3881) наблюдали отличия в реакции островкового аппарата поджелудочной железы на введение Панкрагена. Так, у этого животного, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, на 10-й день введения Панкрагена было отмечено не понижение уровней инсулина и С-пептида через 5 и 15 мин после ее введения, а, наоборот, их увеличение, более выраженное в отношении С-пептида. Так, концентрация инсулина и С-пептида в крови у этого животного, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы на фоне введения Панкрагена, соответственно, составляла 105 и 330 мкМЕ/мл против 12 и 110 мкМЕ/мл до введения препарата. Следует отметить, что исходный уровень С-пептида у этого животного также был выше по сравнению с концентрацией этого пептида у других старых животных (110 против 46±9 мкМЕ/мл в целом по группе). При этом динамика концентрации глюкозы носила характер, сходный с характером изменений концентрации глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у остальных животных. Представленные данные указывают на дисфункцию β-клеток островкового аппарата поджелу-

дочной железы у данного животного в базальных условиях и способность Панкрагена восстанавливать нарушенную толерантность к глюкозе, главным образом, путем активации секреции инсулина с последующим увеличением транспорта глюкозы в ткани. При этом повышение секреции инсулина сопровождалось нарушениями трансформации проинсулина в инсулин. Сходные данные были выявлены и для лиц пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе [3].

Положительный эффект Панкрагена в отношении восстановления нарушенной толерантности к глюкозе частично сохранялся и через 3 нед после прекращения введения Панкрагена (см. табл. 2, 3, 4). Так, концентрация глюкозы, в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, через 3 нед после отмены Панкрагена демонстрировала динамику, сходную с динамикой уровня глюкозы у этих животных на фоне введения Панкрагена, и была сходной с динамикой концентрации глюкозы у молодых животных (см. табл. 2). Скорость «исчезновения» глюкозы оставалась практически такой же, как и на фоне введения Панкрагена, и была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в базальный период — 13,6±0,8 против 12,1±0,5 % в 1 мин до введения Панкрагена, $p < 0,05$ (см. табл. 1).

Концентрация инсулина в крови через 5 и 15 мин в ответ на введение стандартной дозы глюкозы в восстановительный период была ниже, чем у этих же животных до введения Панкрагена, и носила сходный характер с аналогичным показателем на фоне введения Панкрагена (см. табл. 3). В отличие от инсулина, концентрация С-пептида не только полностью восстанавливалась, но и несколько превышала аналогичные показатели у этих же животных в базальный период (см. табл. 4). У выше обсуждаемого животного № 3881 через

3 нед после отмены Панкрагена концентрация инсулина и С-пептида также возвращалась к исходным значениям, то есть таким, какие наблюдали до введения Панкрагена.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования подтверждено ранее сделанное нами заключение [2, 5–7] о развитии в процессе физиологического старения у лабораторных приматов относительной инсулинрезистентности, сходной с аналогичным возрастным феноменом у человека. Десятидневный инъекционный курс Панкрагена приводил к восстановлению у старых самок макаков резусов нарушенной толерантности к глюкозе, главным образом путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину. Однако у отдельных животных с исходным нарушением функции β -клеток возможно устранение нарушенной толерантности к глюкозе путем стимулирующего влияния Панкрагена на секрецию проинсулина и инсулина с последующим повышением транспорта глюкозы в периферические ткани. Восстанавливающий эффект Панкрагена на функцию поджелудочной железы у старых животных частично сохранялся и через 3 нед после отмены препарата. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген может быть перспективным средством для коррекции возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы и у лиц пожилого возраста.

Литература

1. Аметов А. С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
2. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.
3. Bryhni B., Arnesen E., Jenssen T. G. Associations of age with serum insulin, proinsulin and the proinsulin-to-insulin ratio: a cross-sectional study // BMC Endocr. Dis. 2010. Vol. 10. Article 21. doi:10.1186/1472-6823-10-21.
4. DeFronzo From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
5. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. K., Lapin B. A. Peptide correction of age-related hormonal dysfunction of the pancreas in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004b. Vol. 138. № 1. P. 80–83.
6. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. K., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.
7. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Oganyan T. E., Lapin B. A. Age-associated changes in hormonal function of the pancreas and regulation of blood glucose in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004a. Vol. 137. № 3. P. 280–283.
8. Harwood H. J., Listrani P., Wagner J. D. Nonhuman primates and other animal models in diabetes research // J. Diabetes Sci. Technol. 2012. Vol. 6. № 3. P. 503–514.
9. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
10. Khavinson V. K., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus: US Patent N 7,491,703 17.02. 2009.
11. Tigno X. T., Gerzanich G., Hansen B. C. Age-related changes in metabolic parameters of nonhuman primates // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 11. P. 1081–1088.
12. Wagner J. D., Cann J. A., Zhang L., Harwood H. J. Diabetes and obesity research using nonhuman primates // Nonhuman primates in biomed. res. (2nd ed.). 2012. Vol. 2. P. 699–732.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 662–667

N. D. Goncharova¹, L. G. Ivanova¹, T. E. Oganyan¹, A. A. Vengerin¹, V. Kh. Khavinson²

IMPACT OF TETRAPEPTIDE PANCRAGEN ON ENDOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS IN OLD MONKEYS

¹ Research Institute of Medical Primatology, RAMS, Sochi 354376; e-mail: ndgoncharova@mail.ru;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Significant increase of the elderly in the demographic structure of a modern society is one of the main reasons for increase in the number of patients with diabetes type 2 and impaired glucose tolerance. The purpose of this research was to study impact of Pancragen (tetrapeptide *Lys-Glu-Asp-Trp*) on endocrine function of the pancreas of non-human primates, female rhesus monkeys, and to elucidate the possibility of its use for correction age-related dysfunction of pancreatic islet apparatus. In old animals after the glucose administration (standard dose) in control period, a reduced glucose «disappearance» rate and a higher values of insulin and C-peptide peaks (5 and 15 min after the glucose injection) were observed in comparison with young animals in similar experiments. Pancragen administration (50 μ g/animal per day during 10 days, intramuscularly) to old monkeys caused markedly increased the glucose «disappearance» rate, normalized the plasma insulin and C-peptide dynamics in response to glucose administration. The recovering effect of Pancragen on the function of the pancreas partially remained 3 weeks after discontinuation of the drug. Thus, Pancragen is a promising factor for restoring the age-related endocrine dysfunction of primates.

Key words: islet apparatus of the pancreas, aging, Pancragen, non-human primates

Я. В. Кэрэуш, И. С. Депутат, А. В. Грибанов

ПОВЕДЕНЧЕСКОЕ РЕАГИРОВАНИЕ В СТОХАСТИЧЕСКОЙ СРЕДЕ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА*

Институт медико-биологических исследований САФУ им. М. В. Ломоносова, 163045 Архангельск, пр. Бадигина, 3;
e-mail: ya.kereush@narfu.ru

В статье представлены результаты исследования особенностей поведенческого реагирования у 63 женщин пожилого возраста. С помощью компьютерного комплекса для психофизиологических исследований КПФК-99 «Бинатест» оценивали показатели перестройки стратегий принятия решения в стохастической среде. Выявлено, что у пожилых женщин ведущие психофизиологические механизмы поведенческого реагирования в стохастической среде представлены в качестве скоростного компонента процесса принятия решения, а поисковая активность, как динамический компонент мотивационной направленности, по временным затратам преобладает над информационным компонентом принятия решения. Ориентировочно-исследовательская деятельность имеет случайный характер, что не приводит к изменению когнитивной стратегии реагирования в условиях неопределенности окружающей среды. Больше время принятия решений и стереотипность поведения наблюдают у женщин 65–74 лет в сравнении с женщинами 55–64 лет.

Ключевые слова: *пожилые люди, поведенческое реагирование, принятие решений, время реакции, стереотипия*

Принятие решения — это один из этапов развития целенаправленного поведения, которое, в свою очередь, является важным компонентом жизнедеятельности человека [1, 16]. Таким же компонентом являются поведенческие адаптации, представляющие собой динамический процесс приспособления к изменяющимся условиям среды [9].

Адаптивное поведение в постоянно меняющейся среде требует выработки значительного количества индивидуальных поведенческих приспособлений, адекватных изменениям окружающей среды [1, 12]. В течение жизни накапливаются определенные программы поведенческой деятельности, которые имеют свои особенности на разных возрастных этапах.

Люди старшего возраста — это разнородная группа, характеризующаяся широким спектром внутренних различий. В процессе старения происходит целый комплекс изменений, в частности ослабление силы и снижение подвижности нервно-психических процессов, ослабление внутренних связей при межанализаторных взаимоотношениях, снижение реактивности и замедление темпа деятельности, замедление скорости переработки информации, увеличение времени реакции и снижение скорости когнитивных процессов [6, 7, 13, 14]. Согласно адаптационно-регуляторной теории, процесс старения может привести к ограничению адаптационных возможностей организма, что делает этот период объектом особого внимания [13].

Важную роль в процессе формирования приспособительной деятельности играет поведенческое реагирование в разных условиях среды. Особый интерес представляет стохастическая среда, в условиях которой способы принятия решения определяются только внутренними механизмами последовательного целеобразования [8, 17]. Однако психофизиологические особенности поведенческого реагирования у пожилых людей в разных условиях среды до сих пор остаются неизученными, в том числе в среде без детерминации. Исходя из этого, целью нашего исследования явилось определение психофизиологических особенностей поведенческого реагирования в стохастической среде у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 63 женщины пожилого возраста (55–74 года): 1-я группа — 34 человека 55–64 лет (средний возраст 61 год), 2-я — 29 человек 65–74 лет (средний возраст 70 лет).

* Научное исследование выполнено в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг., № 2025 по Северному (Арктическому) федеральному университету им. М. В. Ломоносова.

Для изучения психофизиологических особенностей поведенческого реагирования в обеих группах использовали тестовую компьютерную систему «Бинатест», разработанную НИИ медицинского приборостроения ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» РАМН (Москва). Исследование проводили в режиме «Свободный выбор», с помощью которого оценивали закономерности последовательного выбора реакции, дающие информацию о стереотипности и вариативности принятия решения, а также анализировали оперативность принятия решения по временным показателям (мс) [8]. Испытуемый должен многократно нажимать щупом на правую и левую кнопки в произвольном порядке, не проявляя стереотипных комбинаций последовательного нажатия. Таким образом, осуществлялся свободный генерированный паттерн реакций.

Исследование проводили в стандартных условиях: в первой половине дня, при хорошем самочувствии обследуемых, со стандартизированной словесной инструкцией и предварительной демонстрацией задания по методике.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с применением пакета Statistic и пакета прикладных программ SPSS 12.0 for Windows. Для каждого исследуемого показателя проводили оценку распределения признаков на нормальность с использованием критериев Шапиро—Уилка ($n < 60$). Распределение показателей не соответствовало критериям нормальности, вследствие этого использовали критерий U Манна—Уитни для двух независимых выборок. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $\leq 0,05$. Для описательной статистики признаков использовали медиану (Me) и интервал значений от первого ($Q1$) до третьего ($Q3$) квартиля.

Результаты и обсуждение

При изучении особенностей поведенческого реагирования в режиме «Свободный выбор» было выявлено, что женщины пожилого возраста обеих

групп совершали примерно равное число нажатий на правую и левую кнопки, не отдавая предпочтение какой-либо одной из кнопок. Также не наблюдали достоверных различий между группами в повторном выборе кнопки, в смене диад (одиночный выбор кнопки) и их повторном выборе (тройной выбор одноименной кнопки).

У пожилых женщин ведущие психофизиологические механизмы поведенческого реагирования в стохастической среде представлены в качестве скоростного компонента процесса принятия решения (*таблица*). Рассматривая оперативность принятия решения, можно отметить, что испытуемые 65–74 лет затрачивали больше времени как на повтор ($p=0,025$), так и на смену ответа ($p=0,005$). Временные показатели выбора ответа также достоверно выше у пожилых 2-й группы ($p=0,006$). По сравнению с женщинами 55–64 лет, среднеквадратическое отклонение (СКО) времени выбора ответа статистически достоверно больше у женщин 65–74 лет ($p=0,046$).

При анализе оперативности принятия решений принято считать, что среднее время повторного выбора предыдущей кнопки отражает информационный компонент реагирования, а среднее время смены выбора ответа — динамическую составляющую мотивационного компонента, в частности — поисковую активность [11]. Большинство исследователей считают, что существует связь между временем реакции и динамикой нервных процессов, а также есть данные о влиянии средовых факторов и индивидуальных особенностей испытуемых на время реакции [4, 5]. По результатам исследования, пожилые женщины как 1-й ($p=0,001$), так и 2-й группы ($p=0,001$) достоверно больше времени тратили на принятие решения о смене выбора, чем на повтор. Опираясь на данный факт, можно сделать вывод, что в свободной среде у женщин пожилого возраста поисковая активность (динамический компонент мотивационной направленности) по временным затратам преобладает над информационным компонентом принятия решения. Это, скорее всего, говорит о том, что в условиях неопределенной

Оперативность процессов принятия решения у женщин 55–74 лет в условиях свободного выбора, мс (Me ($Q1$ — $Q3$))

Группа	Выбор ответа	Повтор ответа	Смена ответа	Среднеквадратическое отклонение времени выбора
1-я (55–64 года), $n=34$	326 (302,75–26,25)	243 (202,75–310)	417,5 (364,25–523,5)	140 (101,5–189)
2-я (65–74 года), $n=29$	442 (360,5–520,5)	330 (246–436)	547 (453–726)	195 (142,5–252,5)
p (уровень значимости)	0,006	0,025	0,005	0,046

среды поведенческое реагирование соответствует программе случайного поиска, проявляющееся как отражение максимально возможной неупорядоченности (энтропии) представлений индивидуума об окружающей среде [3]. При этом информационный компонент не снижает уровень энтропии среды для людей пожилого возраста. Увеличение времени повтора и смены ответа у женщин 65–74 лет объясняется тем, что им требуется достоверно больше времени для преодоления информационного дефицита в условиях стохастической среды.

Тенденция к увеличению времени выбора ответа у женщин 65–74 лет, возможно, обусловлена снижением интегративных возможностей и повышенной утомляемостью. Замедленные или слабо выраженные операции процесса обработки информации могут расцениваться как проявления нарушений в области восприятия [10], что, в свою очередь, увеличивает время поисковой активности и время выбора ответа.

Устойчивость скорости выполнения сенсомоторных тестов во времени в литературе принято связывать с эмоциональной устойчивостью. Высокие показатели среднеквадратического отклонения у испытуемых 2-й группы, вероятнее всего, могут быть связаны с изменениями эмоционального фона человека при старении, в частности с проявлением эмоциональной лабильности [10].

Также нами были проанализированы четыре дополнительных показателя, отражающие интимные особенности механизма принятия решения без детерминации стимулами внешней среды — показатели «асимметрии диад», «серийности», «стереотипии» на правую и левую кнопки. Показатели рассчитывали на основе среднестатистических значений групп.

Показатель «асимметрии диад» близился к нулю в 1-й и 2-й группах ($-0,02$ и $0,0001$, соответственно). Однако в 1-й группе данный показатель отрицателен, что позволяет предположить наличие некоторого предпочтения левой кнопки. Это может свидетельствовать о преобладании правого полушария у женщин 55–64 лет и отсутствии доминирования полушарий у женщин старшей возрастной группы. Очевидно, что с возрастом происходит постепенное сглаживание межполушарных различий, что, возможно, является выражением пластичности мозга и компенсаторным механизмом, предотвращающим функции мозга от дегенеративных изменений [15].

Показатель «серийности» выбора в 1-й и 2-й группе ($0,75$ и $0,77$, соответственно) указывает на

то, что процесс выбора у пожилых женщин обеих групп отклоняется от идеального независимого «бернуллиевского» процесса в условиях свободного выбора. Можно сделать вывод, что реакции выбора характеризуются отсутствием выраженной серийности, то есть имеют случайный характер. Это, в свою очередь, указывает на то, что ориентировочно-исследовательская деятельность женщин пожилого возраста не приводит к снижению субъективной неопределенности окружающей среды, повышению уровня информированности и изменению когнитивной стратегии реагирования.

Показатели «стереотипии» на правую и левую кнопки характеризуют отклонение процесса выбора реакций от идеального «марковского» выбора, при котором вероятность выбора следующей реакции зависит только от предыдущей реакции. Диапазон изменения показателей лежит в области от -1 до $+1$. Данные показатели отражают стереотипию в механизмах принятия решения, связанных с тенденцией применения в очередном поведенческом акте той же стратегии, что и в предыдущем акте, или опровержения, то есть применение стратегии чередования выбираемых реакций [8].

У испытуемых 1-й группы показатели стереотипии выбора имеют значение, близкое к единице, как на левую, так и на правую кнопки ($0,86$ и $0,83$, соответственно). В случае «положительной стереотипии» повторение предыдущего выбора чаще после повторения, а чередование выбора чаще после смены, что и является тенденцией к сохранению предыдущих стратегий — «повторение выбора» или «выбора противоположной реакции». В данном случае отмечали стереотипное предпочтение обеих кнопок. У испытуемых 2-й группы отмечали также положительную стереотипию, но имеющую более низкие показатели на левую и правую кнопки ($0,54$ и $0,52$, соответственно). По сравнению с женщинами 55–64 лет, показатели стереотипии как на правую, так и на левую кнопки статистически достоверно ниже у женщин 65–74 лет ($\rho=0,015$ и $\rho=0,021$, соответственно).

Следует отметить, что наличие стереотипий поведенческого реагирования позволяет строить наиболее сложные поведенческие программы, способствующие адаптации к разным условиям окружающей среды [2]. Можно предположить, что адаптивное стереотипное поведение с возрастом имеет тенденцию к уменьшению.

Так, женщины 55–64 лет способны строить поведенческие программы, характеризующиеся большей сложностью и структурированностью.

У женщин 65–74 лет наблюдается явная тенденция ограничения адаптационных возможностей организма, связанная с возрастными изменениями.

Заключение

Таким образом, в процессе исследования были выявлены особенности поведенческого реагирования женщин пожилого возраста в неопределенной среде. В целом, механизмы принятия решений представлены в виде скоростных параметров. С возрастом наблюдают увеличение времени выбора, повтора и смены ответа, что, в свою очередь, приводит к увеличению времени поисковой активности. Ориентировочно-исследовательская деятельность имеет случайный характер, что не приводит к изменению когнитивной стратегии реагирования в условиях неопределенности окружающей среды. Психофизиологической характеристикой поведенческого реагирования пожилых женщин является положительная стереотипия на правую и левую кнопки, которая позволяет строить сложные поведенческие программы. Следует отметить, что у женщин 65–74 лет наблюдают снижение данных показателей, что затрудняет процесс адаптации в этом возрасте к стохастическим условиям среды.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. С. 17–59.
2. Грибанов А.В., Иорданова Ю.А. Механизмы поведенческого реагирования детей с СДВГ в различных условиях внешней среды // Новые исследования. 2006. № 2(10). С. 127–131.

3. Грибанов А.В., Рысина Н.Н., Джос Ю.С., Иорданова Ю.А. Психофизиологические механизмы поведенческого реагирования в различных условиях среды (обзор) // Вестн. САФУ (серия «Медико-биологические науки»). 2013. № 3. С. 24–34.
4. Ильин Е.П. Психомоторная организация человека. СПб.: Питер, 2003.
5. Канжина Н.Н., Грибанов А.В. Аудиомоторные реакции у детей младшего школьного возраста с различным уровнем тревожности // Экология человека. 2009. № 10. С. 19–22.
6. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю. Компенсаторные возможности саморегуляции мнестической деятельности в позднем возрасте // Соц. клин. психиатр. 2007. Т. 17. Вып. 2. С. 10–13.
7. Маньковский Н.В., Минц А.Я., Кузнецова С.М., Белоног Р.П. Долгожители: нейрофизиологические аспекты. Л., 1985.
8. Матвеев Е.В., Надеждин Д.С. Системные вопросы проектирования приборов и комплексов для психофизиологических обследований // Мед. техника. 1994. № 4. С. 31–34.
9. Мозг, психика, поведение: Сб. статей / Под ред. А.С. Батуева. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2001. Вып. 35. С. 171–173.
10. Никандров В.В. Психомоторика. СПб.: Речь, 2004.
11. Симонов П.В. Взаимодействие макроструктур головного мозга в процессе организации поведения // Журн. высш. нерв. деят. 1987. Т. 37. № 4. С. 648–655.
12. Фейгенберг И.М. О вероятностном прогнозировании // В кн.: Вероятностное прогнозирование в деятельности человека / Под ред. И.М. Фейгенберга, Г.Е. Журавлева. М.: Наука, 1977.
13. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.
14. Шаповаленко И.В. Возрастная психология (психология развития и возрастная психология). М.: Гардарики, 2005.
15. Hommet C., Destrieux C., Constans T., Berrut G. Aging and hemispheric cerebral lateralization // Psychol. Neuropsychiat. Vieil. 2008. Vol. 6. № 1. P. 49–56.
16. Ladouceur R., Talbot F., Dugas M.J. Behavioral expressions of intolerance of uncertainty in worry: Experimental Findings // Behav. Modific. 1997. № 21. P. 355–371.
17. Wang Z., Zhong J.J. The Effects of decision support information on decision-making patterns in systems development // Ergonomics. 1992. Vol. 35. № 4. P. 457–465.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 668–671

Y. V. Kereush, I. S. Deputat, A. V. Gribanov

BEHAVIORAL RESPONSE OF OLDER WOMEN IN A STOCHASTIC ENVIRONMENT

Institute for Medical and Biological Research of M. V. Lomonosov NarFU, 3 pr. Badigina, Arkhangelsk 163045; e-mail: ya.kereush@narfu.ru

The article presents the results of studies of the behavioral response in 63 elderly women. With the help of a computer complex for psychophysiological studies KPFK-99 «Binatest» we estimated figures of restructuring strategies of decision making in a stochastic environment. The leading psychophysiological mechanisms of behavioral response of older women in a stochastic environment are presented as a high-speed component of decision-making process, and search activity as a dynamic component of motivational orientation dominates over the informational component of the decision-making on the temporary costs. Approximately-research activity is random, that does not change the cognitive response strategy under uncertainty environment. Women aged 65–74 years are observed more time to make decisions and stereotyped of behavior compared to women aged 55–64 years.

Key words: elderly, behavioural response, decision-making, response time, stereotype

Р.А. Яскевич^{1,2}, И.И. Хамнагадаев³, Е.В. Деревянных², Л.С. Полицарпов^{1,2},
Н.Г. Гоголашвили^{1,2}, Е.В. Таптыгина^{1,2}

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПОЖИЛЫХ МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ К НОВЫМ КЛИМАТИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ

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

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: cardio@imprn.ru; ³ Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: khamnagadaev@bsu.ru

В статье представлены результаты исследования особенностей тревожных и депрессивных характеристик мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией в период проживания в новых климатических условиях с учетом их северного стажа, пола, возраста и сроков реадaptации. Выявлена высокая частота встречаемости тревожно-депрессивной симптоматики у обследованных мигрантов Крайнего Севера, частота и выраженность которой увеличивается с возрастом, при этом женщины-мигранты Крайнего Севера подвержены депрессии в 1,8 раза чаще, тревоге — в 3,2 раза чаще, чем мужчины. Установлено, что с увеличением сроков проживания в новых климатогеографических условиях выраженность и частота встречаемости тревоги и депрессии увеличивается. Полученные результаты целесообразно учитывать при построении программы реабилитации и прогнозирования её эффективности, при психотерапии и психопрофилактике у данного контингента больных.

Ключевые слова: Крайний Север, мигранты, психосоматический статус, тревога, депрессия, адаптация, реадaptация, пожилой возраст

Проблема тревожно-депрессивных расстройств является одной из наиболее актуальных в современном обществе. Депрессивные расстройства формируются у лиц разных возрастных групп, но у лиц пожилого возраста они наблюдаются гораздо чаще, чем в другие периоды жизни [4, 20]. По результатам ранее проведенных эпидемиологических исследований, частота случаев депрессивных расстройств, требующих медицинского вмешательства, у лиц 65 лет и старше достигает 10%, в то время как среди населения в целом этот показатель составляет 5% [8]. По данным более поздних исследований, частота депрессий у лиц пожилого возраста в первичной медико-санитарной сети составляет 9–45% [6, 9, 16, 19, 20].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что депрессия негативно влияет на состояние здоровья пожилых людей, затрудняет течение соматических заболеваний, выступает фактором риска госпитализации и повышает риск летального исхода [15]. Следует также учитывать, что депрессия серьезно влияет на адаптационные возможности пациента и качество жизни [17, 19, 25].

Ежегодно из Заполярья при обратной миграции в более комфортные, но во многом контрастные климатические условия средних широт выезжает большое количество людей. Климатические условия играют определенную роль в реадaptации организма человека в новых условиях проживания [12, 13]. Смена постоянного места жительства является стрессорным фактором, так как наряду с климатическими условиями изменяются и социальные факторы [22]. Обусловленные сменой места работы или уходом на пенсию снижение уровня жизни, необходимость менять многие старые привычки, потребности и установки приводят к нарушению социальной реадaptации [12]. В свою очередь, социальная дезадаптация является основной причиной возникновения психосоматической патологии [7]. Высокий уровень тревожности в процессе реадaptации мигрантов Крайнего Севера к условиям средних широт выявлен у 55,5% обследованных и с возрастом имеет тенденцию к росту [18].

Несмотря на то, что вопросам реадaptации жителей Крайнего Севера с переездом на новое место жительства в другие климатические условия посвящено крайне небольшое число работ [2, 5, 10–13, 21, 22, 24], важность изучаемой проблемы остается актуальной. Научно обоснованные регламентные сроки выезда в другие климатогеографические зоны и выбор регионов, куда целесообразен пере-

езд жителей Крайнего Севера с меньшей «платой за реадaptацию», позволят упорядочить обратную «миграцию» в южные районы страны, а своевременные лечебно-профилактические меры на различных этапах адаптогенеза снизят заболеваемость некоренного населения Крайнего Севера [14].

Цель исследования — выявление особенностей психосоматического статуса у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией в период реадaptации к новым климатическим условиям.

Материалы и методы

В исследование были включены 176 мужчин и женщин пожилого возраста (60–74 года — по классификации ВОЗ, 1963 г.) с артериальной гипертензией II–III стадии (по рекомендациям ВНОК–2010, ESH/ESC–2009), средний возраст $63,9 \pm 0,8$ года. Обследуемые были распределены на две группы: основная — 122 мигранта Крайнего Севера (средний возраст $64,1 \pm 0,9$ года), прибывшие в южные регионы Центральной Сибири; контрольная — 54 чел., проживающие в Красноярске (средний возраст $63,7 \pm 1,4$ года), группы по возрасту не отличались ($p=0,67$).

Пациенты основной и контрольной групп были разделены по полу, времени пребывания на Крайнем Севере и времени проживания по возвращению в южные регионы Центральной Сибири (реадaptация).

Для выявления и оценки тяжести тревожно-депрессивных расстройств использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии — HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанную в 1983 г. A. S. Zigmond и R. P. Snaith [26], надежность, высокая чувствительность и специфичность русской версии которой были установлены ранее [1]. Шкала обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств — тревоги и депрессии. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: А — «тревога»: нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13; D — «депрессия»: четные пункты 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. Каждому утверждению соответствует четыре варианта ответа.

При интерпретации данных учитывают суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяют три области значений: 0–7 баллов — норма, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 (2003 г.), и проводилось в соответствии с информированным согласием на участие.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением непараметрических критериев. Предварительно определяли соответствие выборок закону нормального распределения. В случае отклонения выборок от нормального распределения использовали *F*-критерий Фишера, *U*-критерий Манна–Уитни. Достоверным считали уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что усредненный балл по шкале тревоги среди пожилых мигрантов Крайнего Севера составил $7,8 \pm 0,4$ балла, среди обследованных контрольной группы — $7,8 \pm 0,87$ балла, что соответствовало субклиническому уровню выраженности. При оценке индивидуальной выраженности тревожной симптоматики, симптомы тревоги разной степени выраженности отмечены у 44,3% обследуемых мигрантов Крайнего Севера, при этом у 23,8% опрошенных они носили субклинический характер, у 20,5% — клинически значимый (рис. 1). Причем 7,3% мигрантов нуждались в медикаментозной коррекции, так как показатель выраженности клинических симптомов тревоги у них составил 16 баллов и более. Среди пациентов контрольной группы симптомы тревоги отмечены у 51,8% обследованных, при этом у 31,4% опрошенных они носили субклинический характер, у 20,4% — клинически значимый уровень тревоги. Показатель выраженности клинических симптомов тревоги 16 баллов и более отмечен у $5,6 \pm 3,1\%$ обследованных этой группы.

Результаты опросов по шкале HADS показали, что усредненный балл по шкале депрессии составил $7,8 \pm 0,3$ балла у мигрантов Крайнего Севера и $7,6 \pm 0,48$ балла — в контрольной группе и имел субклиническую выраженность. Симптомы депрессии разной степени выраженности имели место у 54,19% обследованных мигрантов Крайнего Севера, из них у 33,6% — субклинического характера, у 20,5% — клинического (рис. 2).

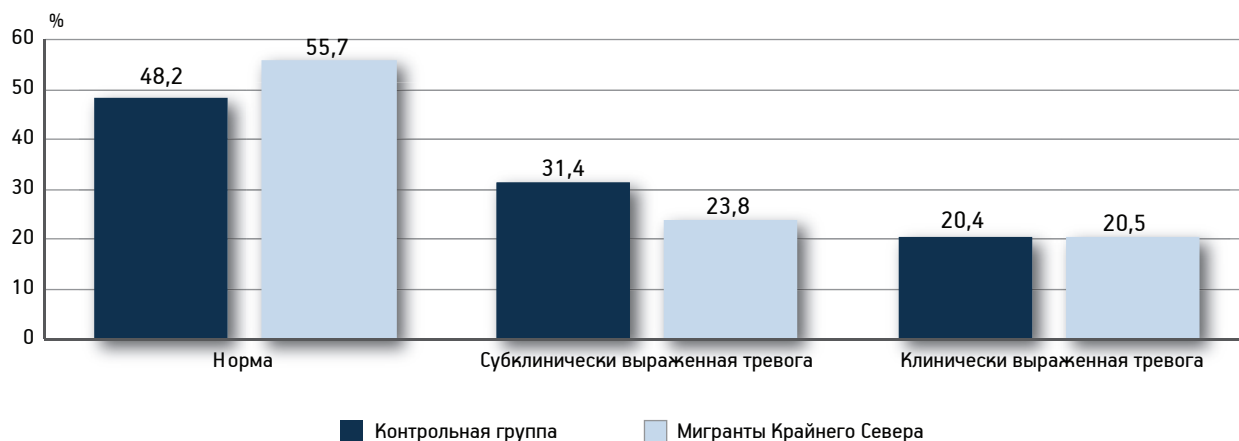


Рис. 1. Частота встречаемости тревоги у мигрантов Крайнего Севера и пациентов контрольной группы

Симптомы депрессии разной степени выраженности отмечены у 46,3% пациентов контрольной группы: субклинически выраженная депрессия — у каждого четвертого пациента контрольной группы (25,9%), клинически выраженный уровень депрессии — у каждого пятого (20,4%). Статистически значимых различий обследованные группы по сравниваемым показателям не имели.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости тревожно-депрессивной симптоматики среди пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией и согласуются с результатами проведенных ранее крупных междисциплинарных [9, 16, 20] и небольших по объему отечественных [4, 6] и зарубежных [23, 24] исследований.

Проанализирована зависимость тревожно-депрессивной симптоматики у мигрантов Крайнего Севера от возраста и пола. Установлено, что 25% опрошенных мигрантов 60–69 лет имели симптомы тревоги субклинического характера, 17,9% — клинического. У 17,5% опрошенных мигрантов 70 лет и старше симптомы тревоги носили субклинический характер, у 22,5% — клинически значимый. Симптомы депрессии разной степени выраженности также имели зависимость от возраста мигрантов. Субклинически выраженную депрессию отмечали чаще в возрастной группе 60–69 лет в сравнении с группой 70 лет и старше — 41,8 и 32,5%, соответственно. При этом клинически выраженные уровни депрессии отмечали чаще в возрастной группе 70 лет и старше в сравнении с группой 60–69 лет — 25 и 20%, соответственно.

Среди пациентов 60–69 лет контрольной группы симптомы тревоги субклинического характера были выявлены у 18,7%, клинического характера — у 31,3%, у пациентов 70 лет и старше — 35 и 30%, соответственно.

Выявлены гендерные особенности психосоматического статуса у мигрантов Крайнего Севера. Среди мужчин-мигрантов показатель выраженности клинических симптомов тревоги был ниже, чем у женщин-мигрантов, — 5,5 и 8,7 балла ($p=0,000018$), соответственно. Симптомы тревоги разной степени выраженности отмечены у 34,3% мужчин, при этом у 14,3% — субклинический выраженный уровень тревоги, у 2,9% — клинически выраженный уровень. Среди женщин-мигрантов Крайнего Севера симптомы тревоги отмечены у 55,2%, при этом субклинически и клинически значимые уровни тревоги — у 27,6 ($p=0,18$) и 27,6% ($p=0,012$), соответственно.

Усреднённый балл по шкале депрессии также был ниже среди мужчин-мигрантов в сравнении с женщинами — 6 и 8,5 балла, соответственно ($p=0,0003$). При оценке индивидуальной выраженности тревожной симптоматики, симптомы тревоги разной степени выраженности отмечены у 34,3% обследуемых мужчин, при этом у 22,8% они носили субклинический характер, у 11,5% — клинически значимый. Среди женщин симптомы депрессии разной степени выраженности имелись у 62,1%, из них у 37,9% — субклинического характера ($p=0,16$) и у 24,2% — клинического ($p=0,18$).

Анализ показал, что частота встречаемости тревожно-депрессивной симптоматики у мигрантов Крайнего Севера увеличивается с возрастом. Женщины-мигранты подвержены депрессии в 1,8 раза чаще, тревоге — в 3,2 раза чаще, чем мужчины. Похожие гендерные и возрастные закономерности были отмечены и в других исследованиях [7, 17, 20, 25]. Но в отдельных исследованиях [6] гендерных различий в распространенности депрессии и тревоги среди пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией не выявлено.

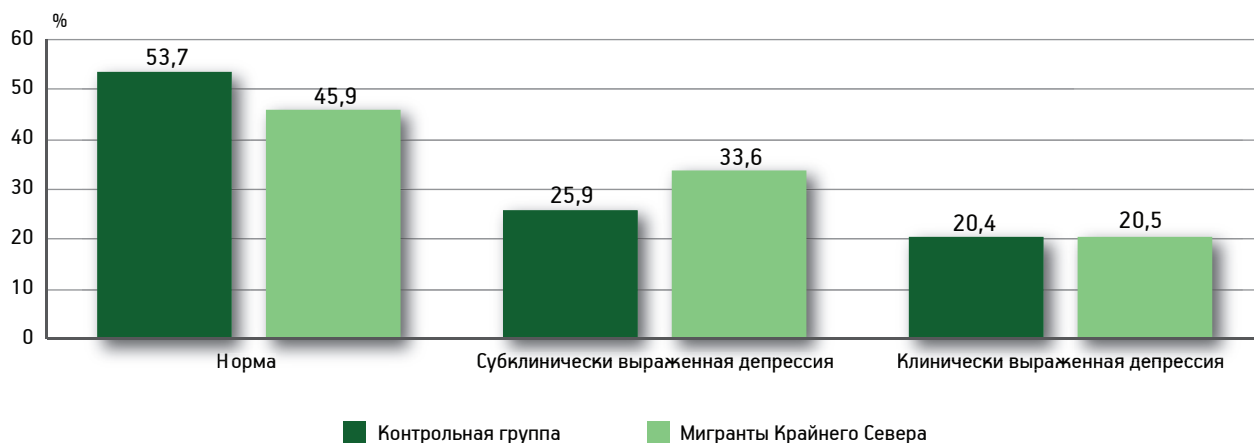


Рис. 2. Частота встречаемости депрессии у мигрантов Крайнего Севера и пациентов контрольной группы

Проанализирована частота встречаемости и выраженности тревоги и депрессии в зависимости от сроков проживания на Крайнем Севере. Для этого обследуемые мигранты были разделены на три группы: 1-я — северный стаж 10–19 лет, 2-я — 20–29 лет, 3-я — более 30 лет. Оказалось, что выраженность тревожно-депрессивной симптоматики у мигрантов крайнего Севера зависит от длительности северного стажа. Было отмечено, что с увеличением северного стажа усреднённый балл по шкале тревоги имеет тенденции к уменьшению с $9,3 \pm 0,9$ балла у лиц, проживших на Крайнем Севере 10–19 лет, до $7,4 \pm 0,5$ балла у лиц, проживших на Крайнем Севере более 30 лет ($p=0,03$). В 1-й группе клинически значимый уровень выраженности тревоги отмечен у 33,3 %, во 2-й — у 28,6 % и в 3-й — у 16,9 % ($p=0,001$).

Анализ частоты встречаемости и выраженности депрессии показал схожие закономерности с аналогичными показателями тревоги в зависимости от северного стажа мигрантов. Средний показатель выраженности уровня депрессии уменьшался с $9,9 \pm 1,0$ балл у лиц, проживших на Крайнем Севере 10–19 лет, до $7,5 \pm 0,4$ балла у лиц, проживших более 30 лет ($p=0,027$). При этом в 1-й группе клинически выраженная депрессия отмечена у 38,9 %, во 2-й — у 21,4 % и в 3-й — у 16,9 % ($p=0,001$).

Установлено, что при длительном проживании в неблагоприятных климатоэкологических условиях Крайнего Севера увеличивается психоэмоциональное напряжение: у обследованных мигрантов Крайнего Севера обнаружено повышение уровня тревоги при проживании в условиях высоких широт от 10 до 19 лет по сравнению с другими группами — 20–29 и более 30 лет. Подобные закономерности отмечали и по выраженности депрессии в данных группах.

Наши данные согласуются с результатами исследования [3], в котором было показано, что частота встречаемости тревожно-депрессивных состояний имеет тесную связь с длительностью проживания в северных регионах. Авторами установлено, что у обследованных достоверно увеличивается частота встречаемости депрессий в первые годы проживания на Севере (до 5 лет), возрастает уровень личностной и реактивной тревожности при проживании в условиях высоких широт от 6 до 15 лет по сравнению с другими группами по стажу. Кроме того, установлено повышение уровня тревожности с возрастом [3]. Высокий уровень негативного психоэмоционального напряжения у жителей Севера может быть сопряжен с рядом психофизиологических и биоритмологических особенностей организма, приводящих к снижению адаптивных возможностей организма и формированию патологической чувствительности к гелиогеофизическим и климатометеорологическим факторам Севера [11].

Для оценки влияния сроков проживания в новых климатогеографических условиях (реадаптации) на выраженность тревожно-депрессивных состояний у мигрантов Крайнего Севера, обследуемые были разделены на группы в зависимости от сроков проживания в южных регионах Красноярского края (Центральная Сибирь) после миграции с Крайнего Севера: 1-я — обследуемые с длительностью проживания до 5 лет, 2-я — 6–10 лет, 3-я — более 10 лет.

Установлено, что по приезду на новое место жительства в первые 5 лет усреднённые баллы тревоги и депрессии по шкале HADS соответствовали нормальным значениям. Средний показатель выраженности уровня тревоги составил $6,8 \pm 0,8$ балла, средний показатель выраженности уровня депрессии — $5,9 \pm 0,9$ балла (рис. 3). С увеличе-

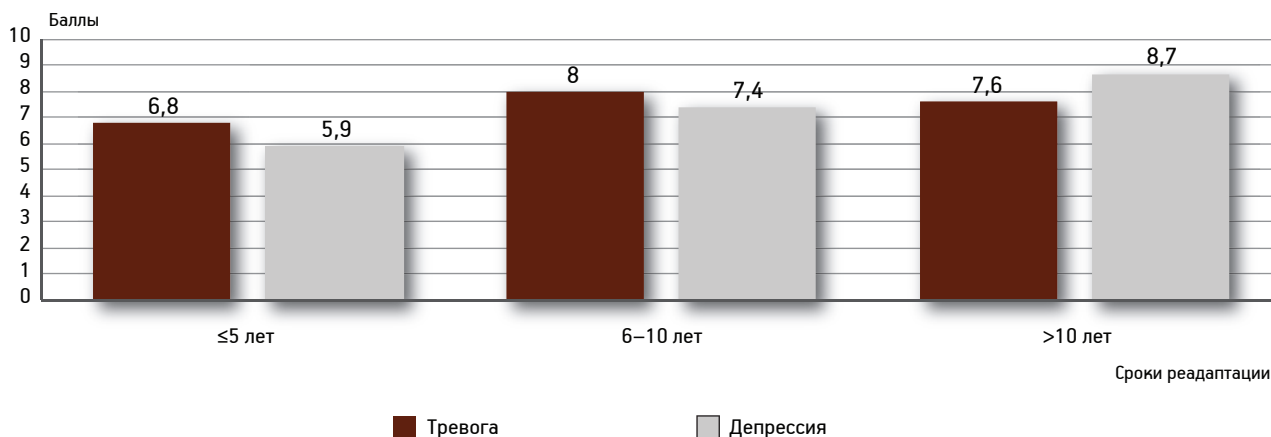


Рис. 3. Выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS среди мигрантов Крайнего Севера в зависимости от сроков реадaptации

нием длительности проживания в новых экологических условиях от 6 до 10 лет отмечали тенденцию к увеличению показателей выраженности уровней тревоги — $8,0 \pm 0,6$ балла и депрессии — $7,4 \pm 0,4$ балла. При сроках реадaptации свыше 10 лет отмечена тенденция к некоторому снижению показателей выраженности тревоги — $7,6 \pm 0,6$ балла и росту показателей выраженности депрессии до $8,7 \pm 0,5$ балла.

В целом по группе обследованных мигрантов Крайнего Севера в первые 5 лет после переезда на новое место жительства показатели тревоги и депрессии по шкале HADS не выходили за пределы референсных значений, однако показатели тревоги были выше в сравнении с показателями депрессии. При сроках проживания 6–лет отмечали увеличение средних показателей выраженности тревоги и депрессии до субклинического уровня. Через 10 лет после переезда на новое место жительства показатели депрессии продолжали нарастать, при этом показатели выраженности тревоги несколько снижались, но оставались на субклиническом уровне. Подобная закономерность, возможно, объясняется тем, что по своим психофизиологическим механизмам процесс реадaptации имеет много общего с процессом адаптации, и чем длительнее срок пребывания в измененных условиях, тем труднее и дольше происходит реадaptация к обычным условиям жизни [12].

На основании полученных данных можно констатировать, что у обследованных пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией на основе использования шкалы HADS установлены особенности психологического статуса, способные повлиять как на течение болезни, так и на результат лечения. Динамическое исследование психологического статуса пожилых мигрантов

Крайнего Севера должно стать неременным элементом мониторинга состояния больного, результативности лечения и реабилитации.

Выводы

У пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией выявлена высокая частота встречаемости тревожно-депрессивной симптоматики, частота и выраженность которой увеличивается с возрастом, при этом женщины-мигранты Крайнего Севера подвержены депрессии в 1,8 раза чаще, тревоге — в 3,2 раза чаще, чем мужчины.

Установлено, что с увеличением сроков проживания в новых климатогеографических условиях выраженность и частота встречаемости тревоги и депрессии увеличивается, что целесообразно учитывать при построении программы реабилитации и прогнозировании её эффективности, при психотерапии и психопрофилактике у данного контингента больных.

Литература

1. Андрушенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессии в общей медицинской практике // Журн. неврол. и психиатр. 2003. № 5. С. 11–17.
2. Благинин А.А., Саввин Ю.Ю., Пятибрат Е.Д., Уховский Д.М. Особенности реадaptации военнослужащих из районов Крайнего Севера к климатогеографическим условиям средних широт // Вестн. Рос. ВМА. 2013. № 2. С. 88–90.
3. Говорухина А.А., Попова М.А., Щербакова А.Э. Тревожно-депрессивные расстройства педагогов различного возраста в северном регионе // Электрон. науч. изд. «Современные проблемы науки и образования». 2013. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/108-8662>.
4. Давыдов Е.Л. Значение тревожных и депрессивных состояний у больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 442–447.
5. Игнатова И.А., Яскевич Р.А., Шилов С.Н., Покидышева Л.И. Показатели качества жизни у слабослышащих

мигрантов Крайнего Севера в период реадaptации к новым климатическим условиям // Рос. оториноларингол. 2013. Т. 6. № 67. С. 66–71.

6. Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 117. № 2. С. 53–56.

7. Лобова В.А., Буганов А.А. Клинико-эпидемиологическая оценка аффективной сферы у северян разных этнических групп в Ямальском регионе // Экология человека. 2007. № 7. С. 43–47.

8. Марута Н.О., Панько Т.В. Клініко-психопатологічні особливості депресій та їх терапія у осіб похилого віку // Україн. вісн. психоневрол. 2011. Т. 19. Вип. 1(66). С. 66–72.

9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы «Компас» // Кардиология. 2004. № 9. С. 1–8.

10. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. и др. Особенности процесса реадaptации к новым климатическим условиям больных с артериальной гипертензией, проживавших длительное время в условиях Крайнего Севера // Соврем. пробл. науки и образования. 2014. № 3; URL: www.science-education.ru/117–13336.

11. Поликарпов Л.С., Лапко А.В., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика. Новосибирск: Наука, 2005.

12. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010.

13. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. и др. Ишемическая болезнь сердца (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация в различных экологических условиях). Красноярск: КрасГМУ, 2011.

14. Поликарпов Л.С., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. и др. Ишемическая болезнь сердца, особенности клинического течения в условиях Крайнего Севера. Красноярск: КрасГМУ, 2011.

15. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М.: Мед. информ. агентство, 2005.

16. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Бурлаков А.В. и др. Депрессии и возможности их лечения в общей медицинской практике (предварительные результаты программы

«Парус») // Психич. расстройства в общей мед. 2007. № 2. С. 25–30.

17. Сосницкая Д.М., Байдина Т.В. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста с нарушениями статического равновесия и социально-психологические предпосылки формирования эмоционально-аффективных расстройств // Электрон. науч. изд. «Современные проблемы науки и образования». 2013. № 2. URL: http://www.science-education.ru/108–8661.

18. Турчинский В.И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука, 1980.

19. Федоришина О.В., Протасов К.В., Куклин С.Г. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 121. № 6. С. 58–61.

20. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (Координата): результаты многоцентрового исследования // Кардиология. 2007. № 3. С. 28–37.

21. Эверт Л.С., Зайцева О.И., Петрова И.А. и др. Показатели психоэмоционального статуса в оценке адаптации детей северян к новым климатогеографическим условиям проживания // Вестн. новых мед. технологий. 2013. Т. 20. № 2. С. 64–69.

22. Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С. и др. Оценка качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадaptации к новым климатическим условиям // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 652–657.

23. Ganatra H.A., Zafar S.N., Qidwai W., Rozi S. Prevalence and predictors of depression among an elderly population of Pakistan // Aging Ment. Hlth. 2008. Vol. 12. № 3. P. 349–56.

24. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // Int. J. Circumpolar Hlth. 2013. Vol. 72 (Suppl. 1). P. 337–339.

25. Strine T.W., Chapman D.P., Kobau R., Balluz L. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors // Soc. Psychiat. Epidem. 2005. Vol. 40. № 6. P. 432–438.

26. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta. Psychiat. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 672–677

R.A. Yaskevich^{1,2}, I.I. Khamnagadaev³, E.V. Derevyannikh², L.S. Polikarpov^{1,2},
N.G. Gogolashvili^{1,2}, E.V. Tapygina^{1,2}

ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN ELDERLY MIGRANTS OF THE FAR NORTH IN THE PERIOD OF RE-ADAPTATION TO NEW CLIMATIC CONDITIONS

¹ Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division of RAMS, 3-G ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022; ² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022; e-mail: cardio@impn.ru; ³ Belgorod State University, 85 ul. Pobedy, Belgorod 308015; e-mail: khamnagadaev@bsu.ru

The article presents the results of studies of the anxious and depressed characteristics in elderly migrants of the Far North with arterial hypertension in the period of their stay in new climatic conditions with regard to their North experience, gender, age and timing of rehabilitation. There was a high frequency of disturbing-depressive symptomatology of the surveyed migrants in the Far North, the frequency and severity of which increases with age; women migrants of Far North are prone to depression 1,8 times, anxiety — 3,2 times more often than men. With the increase of the period of stay in the new climate and geographical conditions, the severity and frequency of occurrence of anxiety and depression increase. The obtained results should be taken into account when building rehabilitation program and forecasting its effectiveness, while conducting psychotherapy and psychological prevention in this group of patients.

Key words: Far North, migrants, psychosomatic status, anxiety, depression, adaptation, readaptation, elderly patients

И. Н. Мороз

ФИЗИЧЕСКИЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТЫ ЗДОРОВЬЯ ПОЖИЛЫХ И ИХ УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ОКАЗАНИЕМ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

1 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: moroz_iri@bk.ru

В статье проанализированы удовлетворенность оказанием медико-социальной помощи, показатели физического и психологического компонентов здоровья, характеризующие качество жизни одиноких и одиноко проживающих лиц 60 лет и старше при разных условиях предоставления медико-социальной помощи. Значительная часть респондентов удовлетворена оказанием медико-социальной помощи, но при этом физический и психологический компоненты здоровья у лиц пожилого и старческого возраста свидетельствуют о том, что качество их жизни низкое, независимо от условий предоставления медико-социальной помощи.

Ключевые слова: *удовлетворенность, физический и психологический компоненты здоровья, возраст 60 лет и старше, медико-социальная помощь*

Старение населения — одна из доминирующих тенденций XXI в. По данным ООН, за последние 20 лет облик человечества изменился значительно, чем когда-либо прежде. Сегодня в мире каждому десятому человеку уже исполнилось 60 лет или более. К 2050 г. таковым будет каждый пятый житель планеты. В Республике Беларусь уже в настоящее время почти каждый пятый житель — это человек 60 лет и старше.

Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун в своем послании в связи с Международным днем пожилых людей к 1 октября 2012 г. отметил: «По мере того, как мы приступаем к определению повестки дня ООН в области развития на период после 2015 г., мы должны подумать о новой парадигме, которая будет учитывать проблему старения населения, экономические и социальные аспекты развития, а также будет обеспечивать защиту прав пожилых людей. Все мы — как индивидуально, так и коллективно — несем ответственность за учет интересов пожилых людей в жизни общества как посредством создания доступных транспортных средств и общин, обеспечения доступного

медицинского обслуживания и социальных услуг с учетом возраста людей, так и посредством обеспечения адекватного уровня социальной защиты».

В Беларуси главная роль при оказании медико-социальной помощи данной категории населения принадлежит государственным учреждениям здравоохранения и социальной защиты. Кроме того, определённый вклад в удовлетворение потребности нуждающихся в медико-социальной помощи вносят неправительственные и религиозные организации. Среди неправительственных организаций ведущую роль играет Белорусское общество Красного Креста (БОКК), медицинские сестры милосердия которого обеспечивают комплексный подход при оказании медико-социальной помощи на дому и оказывают нуждающимся гражданам услуги медицинской помощи и индивидуального ухода, социальные и хозяйственно-бытовые услуги, что имеет большое значение для поддержания качества жизни лиц пожилого возраста.

Удовлетворенность оказанной медико-социальной помощью, как и показатели физического и психологического компонентов здоровья, по мнению многих авторов, являются одними из показателей качества жизни населения и могут быть использованы для его оценки [2, 3, 5–7]. Цель исследования — оценка показателей физического и психологического компонентов здоровья и удовлетворенности одиноких и одиноко проживающих лиц 60 лет и старше оказанием медико-социальной помощи при разных условиях ее предоставления.

Материалы и методы

При исследовании использовали социологический (опрос) и статистический методы. Оценку физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья, отражающего качество жизни человека, осуществляли с использованием опро-

сника SF-36 (Item Short Health Status Survey) [1, 4, 8].

Исследование было одномоментным (поперечным) с применением комбинированной многоступенчатой выборки. При формировании выборочной совокупности произведена поэтапная стратификация генеральной совокупности по качественным и количественным признакам: по категориям (одинокое и одиноко проживающие лица 60 лет и старше, инвалиды); по условиям оказания медико-социальной помощи (в стационарных и нестационарных условиях — на дому), по типу организаций, оказывающих медико-социальную помощь (государственные — учреждения здравоохранения, социальной защиты; неправительственные — Служба сестер милосердия БОКК).

Были опрошены 780 респондентов, проживающих в четырех районах Беларуси. В опросе приняли участие 642 респондента (82,3%), которым была оказана медико-социальная помощь на дому, и 138 (17,7%), которым эту помощь оказывали в стационарных условиях. Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки статистической значимости различий. Обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Средний возраст респондентов составил 76,5 (95% ДИ 75,9–77,1) года; среди них удельный вес лиц 60–74 лет составлял 40% (312 из 780), 75–89 лет — 56,9% (444 из 780), 90 лет и старше — 3,1% (24 из 780). Средний возраст пациентов, которым была оказана медико-социальная помощь (МСП) на дому, был статистически значимо ниже (тест Колмогорова–Смирнова, $p < 0,005$), чем средний возраст пациентов, получавших МСП в стационарных условиях, и составил, соответственно, 76,2 (95% ДИ 75,6–76,7) и 78,2 (95% ДИ 76,7–79,8) года.

Средний возраст респондентов, которым МСП оказывали в стационарных условиях, варьировал по организационным структурам МСП и достигал у респондентов отделений круглосуточного пребывания ТЦСОН 77,9 года (95% ДИ 75,5–80,3), у пациентов участковых больниц — 77,3 (95% ДИ 74,1–80,5), больниц сестринского ухода — 79,2 (95% ДИ 76,6–81,7).

Возраст респондентов, которым МСП оказывали в нестационарных условиях (на дому), также варьировал по организационным структурам МСП: от 75,4 года (95% ДИ 74,8–75,9) у пациентов, которым представлялась МСП на дому работниками учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), до 81,1 года (95% ДИ 79,5–82,7) у пациентов Службы сестер милосердия БОКК.

Анализ удовлетворенности респондентов оказанием МСП показал, что среди одиноких и одиноко проживающих лиц пожилого и старческого возраста удовлетворены оказанием МСП 84,5% (659 из 780) и не удовлетворены — 15,5% (121 из 780).

Удельный вес лиц в возрастной группе 60–74 года, удовлетворенных оказанием МСП, составил 82,4% (257 из 312), в возрастной группе 75 лет и старше — 85,9% (402 из 468). Среди респондентов в возрастных группах 60–74 года и 75 лет и старше статистически значимых различий уровня удовлетворенности оказанием МСП не отмечали ($\chi^2 = 1,78$, $p = 0,18$). В связи с этим, анализ удовлетворенности респондентов оказанием МСП осуществляли в зависимости от условий МСП и организационных структур (табл. 1).

Уровень удовлетворенности респондентов оказанием МСП был также достаточно высок как среди пациентов, которым оказывали МСП в стационарных, так и в нестационарных условиях (на дому). Однако среди респондентов, которым МСП оказывали в стационарных условиях, удельный вес удовлетворенных ее предоставлением был статистически значимо выше ($\chi^2 = 15,9$, $p = 0,001$), чем среди пациентов, которым МСП оказывали на дому, и составил, соответственно, 95,7% (132 из 138 респондентов) и 82,1% (527 из 642). По-видимому, это обусловлено тем, что среди пациентов, которым оказывали МСП в стационарных условиях, доля лиц 60–74 лет была статистически значимо ниже ($\chi^2 = 15,9$, $p = 0,001$), чем среди пациентов, которым МСП предоставляли на дому, и, соответственно, составляла 32,6% (45 из 138) и 41,6% (267 из 642).

При оказании МСП на дому наибольший удельный вес удовлетворенных ее предоставлением отмечали среди респондентов Службы сестер милосердия БОКК, наименьший — среди респондентов учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН) и, соответственно, он составил 98,8% (85 из 86) и 79,5% (442 из 556).

При оказании МСП в стационарных условиях наибольший удельный вес удовлетворенных ее предоставлением отмечали среди респондентов учреждений здравоохранения, в том числе среди респондентов больниц сестринского ухода (95,9%) и участковых больниц (97,2%).

Необходимо отметить, что среди неудовлетворенных МСП — 20,5% (114 из 556) респондентов, которым помогали на дому специалисты учреждений здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), 5,7% (3 из 53) — в отделениях круглосуточного пребывания ТЦСОН, 4,1% (2 из 49) — в больницах сестринского ухода, 2,8% (1 из 36) — в участковых больницах, 1,2% (1 из 86) — на дому Службой сестер милосердия БОКК.

Таким образом, анализ уровня удовлетворенности респондентов оказанием МСП в зависимости от условий ее предоставления и организационных структур показал, что значительная часть респондентов удовлетворена ее оказанием. Наибольший удельный вес респондентов, удовлетворенных МСП, отмечали среди пациентов, которым помогала на дому Служба сестер милосердия БОКК, несмотря на то, что среди них преобладали лица старческого возраста и долгожители (77,9%).

В ходе исследования была проанализирована удовлетворенность респондентов оказанием МСП в зависимости от их физического и психологического компонентов здоровья (табл. 2). Физический компонент здоровья респондентов, как удовлетворенных, так и неудовлетворенных

оказанием МСП, был низким и составил, соответственно, 33,9 (95% ДИ 33,2–34,8) и 33,1 (95% ДИ 31,5–34,7) балла. Статистически значимых различий уровня физического компонента здоровья респондентов, как удовлетворенных, так и неудовлетворенных оказанием МСП, не выявлено ($t\text{-value}=0,8, p=0,3$). Психологический компонент здоровья респондентов, как удовлетворенных, так и неудовлетворенных оказанием МСП, также был низким и составил, соответственно, 43,6 (95% ДИ 42,9–44,4) и 41,9 (95% ДИ 40,2–43,6) балла. Статистически значимых различий уровня психологического компонента здоровья респондентов, как удовлетворенных, так и неудовлетворенных оказанием МСП, также не выявлено ($t\text{-value}=1,7, p=0,08$).

Однако следует отметить, что психологический и физический компоненты здоровья пациентов при оказании МСП на дому были статистически значимо выше, чем у пациентов, которым оказывали МСП в стационарных условиях ($p<0,05$), и достигали 43,9 балла (95% ДИ 43,2–44,7) и 34,4 балла (95% ДИ 33,5–35,2), но при этом доля удовлетворенных оказанием МСП была ниже и составила 82,1%. При оказании МСП в стационарных условиях психологический и физический компоненты здоровья пациентов были статистически значимо ниже и составляли 40,8 балла (95% ДИ 38,9–42,6) и 31,4 балла (95% ДИ 29,8–33,1), а доля удовлетворенных МСП среди них была выше (95,7%).

Таблица 1

Удовлетворенность пациентов разного возраста оказанием медико-социальной помощи (МСП) и условиями ее предоставления, n (%)

Условия оказания МСП	Удовлетворенность оказанием МСП							
	возрастные группы						Итого	
	60–74 года			75 лет и старше				
	да	нет	итого	да	нет	итого	да	нет
МСП в стационарных условиях, n=138	43 ^{1)*} (95,6%)	2 (4,4%)	45	89 ^{1)*} (95,7%)	4 (4,3%)	93	132 ^{3)*} (95,7%)	6 ^{3)*} (4,3%)
МСП в нестационарных условиях (на дому), n=642	214 ^{1)*} (80,1%)	53 (19,9%)	267	313 ^{1)*} (83,5%)	62 (16,5%)	375	527 ^{3)*} (82,1%)	115 ^{3)*} (17,9%)
Всего, n=780	257 ^{2)*} (82,4%)	55 ^{2)*} (17,6%)	312	402 ^{2)*} (85,9%)	66 ^{2)*} (14,1%)	468	659 (84,5%)	121 (15,5%)
Статистическая значимость различий (критерий: χ^2, p)	^{1)*} $\chi^2=2,86, p=0,09$ ^{2)*} $\chi^2=1,78, p=0,18$						^{3)*} $\chi^2=15,9, p=0,001$	

^{1)*} Статистически незначимые различия при $p=0,09$ уровня удовлетворенности среди пациентов 60–74 лет и 75 лет и старше, которым оказывают МСП в стационарных и нестационарных условиях (на дому); ^{2)*} статистически незначимые различия при $p=0,18$ уровня удовлетворенности среди пациентов 60–74 лет и 75 лет и старше; ^{3)*} статистически значимые различия при $p=0,001$ уровня удовлетворенности среди пациентов, которым оказывают МСП в стационарных и нестационарных условиях (на дому)

Физический и психологический компоненты здоровья среди удовлетворенных и неудовлетворенных респондентов оказанием медико-социальной помощи (МСП), 95 % ДИ (баллы)

Условия оказания МСП, организационные структуры	Удовлетворенность оказанием МСП				n=780	
	да, n=659		нет, n=121			
	РН	МН	РН	МН	РН	МН
МСП в стационарных условиях (n=138), в том числе	31,7 (29,9–33,4)	41,0 (39,2–42,9)	26,4 (21,6–31,2)	35,7 (26,1–45,2)	31,4 (29,8–33,1)	40,8 (38,9–42,6)
отделение круглосуточного пребывания ТЦСОН, n=53	32,9 (29,8–36,2)	42,5 (39,4–45,6)	25,9 (17,9–33,8)	35,7 (14,2–57,2)	32,6 (29,5–35,6)	42,1 (39,1–45,1)
больница сестринского ухода, n=49	28,5 (26,2–30,6)	37,6 (34,1–40,9)	27,7 (9,1–46,3)	32,4 (2,4–42,4)	28,4 (26,2–30,5)	37,4 (34,0–40,7)
участковая больница, n=36	34,3 (30,8–37,4)	43,6 (40,6–46,6)	25,4 ³⁾ *	42,0 ⁵⁾ *	33,9 (30,7–37,3)	43,6 (40,7–46,5)
МСП во внебольничных условиях — на дому, (n=642), в том числе	34,6 (33,6–35,5)	44,3 (43,4–45,2)	33,4 (31,8–35,1)	42,2 (40,5–43,9)	34,4 (33,5–35,2)	43,9 (43,2–44,7)
учреждения здравоохранения (ПК, ВА, АВОП, ФАП) и социальной защиты (ТЦСОН), n=556	36,1 (35,2–37,1)	44,9 (43,9–45,8)	33,5 (31,8–35,4)	42,4 (40,6–44,1)	35,6 (34,7–36,4)	44,4 (43,6–45,2)
Служба сестер милосердия БОКК, n=86	26,3 (24,7–27,9)	41,1 (38,7–43,4)	25,3 ³⁾ *	40,1 ⁵⁾ *	26,3 (24,7–27,9)	40,9 (38,5–43,2)
Всего, n=780	33,9 (33,2–34,8)	43,6 (42,9–44,4)	33,1 (31,5–34,7)	41,9 (40,2–43,6)	33,8 (33,1–34,6)	43,4 (42,7–44,1)
Достоверность различия (t-test)	¹⁾ *t=0,8, p=0,3	²⁾ *t=1,7, p=0,08	¹⁾ *t=0,8, p=0,3	²⁾ *t=1,7, p=0,08	³⁾ *t=2,9, p=0,002	⁴⁾ *t=3,2, p=0,001

¹⁾* Статистически незначимые различия при $p=0,3$ физического компонента здоровья (РН) между группами респондентов, удовлетворенных и неудовлетворенных оказанием МСП; ²⁾* статистически незначимые различия при $p=0,08$ психологического компонента здоровья (МН) между группами респондентов, удовлетворенных и неудовлетворенных оказанием МСП; ³⁾* статистически значимые различия при $p=0,002$ физического компонента здоровья (РН) между группами респондентов, которым МСП оказывали в стационарных и нестационарных условиях (на дому); ⁴⁾* статистически значимые различия при $p=0,001$ психологического компонента здоровья (МН) между группами респондентов, которым МСП оказывали в стационарных и нестационарных условиях (на дому); ⁵⁾* единичный случай

Заклучение

Уровень удовлетворенности респондентов оказанием медико-социальной помощи достаточно высок как среди пациентов, которым оказывали ее в стационарных, так и в нестационарных условиях (на дому), несмотря на низкие уровни их психологического и физического компонентов здоровья. Удельный вес респондентов, удовлетворенных оказанием медико-социальной помощи, был выше среди пациентов, которым ее оказывали в стационарных условиях, при этом их показатели психологического и физического компонентов здоровья были ниже.

Таким образом, предоставление медико-социальной помощи одиноким и одиноко проживающим лицам пожилого и старческого возраста должно осуществляться как в стационарных, так и нестационарных условиях с привлечением не только государственных, но и неправительственных организаций, что позволит в значительной степени удовлетворить их потребность в медико-социальной

помощи и обеспечить поддержание психологического и физического компонентов здоровья.

Литература

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Науч.-практ. ревматол. 2008. № 1. С. 36–48.
2. Голубева Е.Ю. Качество жизни населения пожилого и старческого возраста в Российской части Баренц-Евроарктического региона (на примере Архангельской области): пути совершенствования организации медико-социального обслуживания: Автореф. дис. докт. биол. наук. СПб., 2012.
3. Малихин Ф. Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) // Качеств. клин. практика. 2001. № 1. С. 11–18.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л.Шевченко. М.: РАЕН, 2012.
5. Подопригора Г.М. Качество жизни пожилых людей и организация их медико-социального обслуживания // Мед. сестра. 2008. № 5. С. 15–16.
6. Трифонова Н.Ю. Потребности и удовлетворенность жизнью пожилых женщин пенсионного возраста [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения:

электрон. научн. журн. 2011. №3. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/306/30/lang,ru/> (дата обращения: 18.11.2013).

7. *Becker M., Stiles P., Schonfeld L.* Mental health service use and cost of care for older adults in assisted living facilities:

implications for public policy // *J. Behav. Hlth Serv. Res.* 2002. Vol. 29. № 1. P. 91–98.

8. *Ware J.E., Kosinski M.* SF-36 Physical and mental health summary scales: A manual for users of version 1. Lincoln, RI: Quality Metric, 2001. P. 237.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 678–682

I. N. Moroz

**PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL HEALTH COMPONENTS OF ELDERLY AND OLD PEOPLE
AND THEIR SATISFACTION WITH MEDICAL AND SOCIAL CARE**

I. P. Pavlov 1st State Medical University, 6–8, bld. 5, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022; e-mail: moroz_iri@bk.ru

The article presents the analysis of physical and psychological health components characterizing the quality of life of lonely and living alone people aged 60 years and older in various settings of medical and social care provision. A significant portion of respondents is satisfied with the medical and social care, but the physical and psychological health components of the elderly manifest the low quality of life, irrespective of the settings of medical and social care provision.

Key words: *satisfaction, physical and psychological health components, age 60 years and older, medical and social care*

А. В. Смольников¹, К. Л. Козлов^{2, 3}, Э. Ю. Качесов¹, В. В. Тишко³, И. Б. Олексюк³

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КАРОТИДНОГО БАСЕЙНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Александровская больница, 193317 Санкт-Петербург, пр. Солидарности, 4; e-mail: smolnikovandrei@gmail.com;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

В данной статье представлен обзор литературы, посвященный изучению особенностей каротидной ангиопластики и стентированию (КАС) у пожилых пациентов. Возраст сам по себе является предиктором неврологических осложнений при КАС. Тем не менее, по последним данным, КАС может быть безопасным у больных старше 70 и даже 80 лет. По мнению исследователей, предикторами смертности в периоперационный период являются перенесенные (до 6 мес) транзиторная ишемическая атака или инсульт, длительный стаж курения, показатели клиренса креатинина и уровень гемоглобина. Оптимизация отбора и исключение пациентов с предикторами неблагоприятных исходов снизит количество необоснованных КАС и увеличит показатели выживаемости. Выполнение КАС у пациентов старшей возрастной группы может быть также безопасным при исключении больных с выраженной извитостью артерий, кальцинированным концентрическим поражением каротидного бассейна и сниженным церебральным резервом. Тем не менее, следует продолжить изучение этой актуальной проблемы.

Ключевые слова: каротидная ангиопластика и стентирование, пожилые пациенты, послеоперационные осложнения, предикторы неблагоприятных исходов, отбор пациентов

Одной из важнейших проблем современной медицины является лечение нарушений мозгового кровообращения [1]. В настоящее время атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии (ВСА) является основной причиной развития ишемического инсульта (ИИ) [1, 4]. При этом ИИ является третьей по частоте причиной смерти во всем мире, и с каждым годом распространенность этого заболевания становится все больше [30]. По данным ВОЗ, смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах

11–12%, унося ежегодно до 6 млн жизней. По результатам исследований ряда авторов, летальность при инсультах составляет 10–35%. В России это заболевание ежегодно поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения. Смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире, составляя 40,3% (у мужчин — 382, а у женщин — 215 на 100 тыс. населения), в 4 раза превышая аналогичные показатели Канады и США [52]. В США ежегодно регистрируют более 700 тыс. инсультов [3].

ЦВЗ также являются причиной умеренной или выраженной инвалидизации — около 12,6 млн человек в год [4]. Из выживших пациентов только 20% возвращаются к труду, а 80% остаются инвалидами, при этом до 25% из них требуют постороннего ухода или полностью лишены способности к самообслуживанию [1].

Следует отметить, что с экономической точки зрения, ИИ — одно из самых дорогостоящих заболеваний [33]. Это обусловлено как высокой смертностью, так и в значительной степени тем, что инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации населения [22, 38]. Как минимум, один из трех пациентов, перенесших инсульт, становится пожизненным инвалидом, а один из четырех умирает. При этом косвенные затраты государства, связанные с ранней смертностью, инвалидизацией и социальным обеспечением пациентов, перенесших ИИ, значительно выше, чем все расходы, связанные с оказанием медицинской помощи [17]. Прямые и непрямые затраты на лечение инсульта в США составляют более 50 млрд долларов в год [3].

По данным демографических исследований, увеличение распространенности ИИ в большей степени связано с ростом заболеваемости среди людей старшей возрастной группы [8, 38, 43]. Учитывая положительную динамику старения населения во всем мире, в ближайшее десятилетие прогнозируется резкое увеличение числа пожилых пациентов, перенесших ИИ [17, 30]. Следовательно, значительно возрастут и расходы на решение медицинских и социальных вопросов, связанных с ЦВЗ [38]. В своем исследовании R. Zahn и соавт. (2007) выявили значительное увеличение доли больных старческого возраста, которым была выполнена каротидная ангиопластика и стентирование (КАС) в связи с перенесенным ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в период 1996—2005 гг. (в 1996 г. — 5,9%, в 2005 г. — 13,7%) [54]. Таким образом, на сегодня эндоваскулярная реваскуляризация каротидного бассейна у пациентов старшей возрастной группы является актуальной медицинской проблемой.

Историческая справка

После экспериментов на животных в 1979 г. была произведена первая успешная баллонная ангиопластика ВСА у женщины с фибромускулярной дисплазией, а в 1980 г. — у мужчины с симптомным атеросклеротическим стенозом ВСА [1]. Основоположниками эндоваскулярной реваскуляризации ВСА стали С. Kerber и К. Mathias [39]. Первое стентирование с хорошим результатом в 1989 г. выполнил К. Mathias при возникшей диссекции интимы на фоне баллонной ангиопластики ВСА. Однако в связи с несовершенством техники внутрисосудистых вмешательств при стенотических поражениях ВСА в то время метод рассматривали лишь как вынужденную альтернативу каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) при невозможности выполнить последнюю. В течение следующего десятилетия число выполненных КАС приблизилось к 10 тыс. [1, 4]. Дальнейшие годы ознаменовались постепенным техническим совершенствованием методики эндоваскулярной реваскуляризации каротидного бассейна, что закономерно привело к существенному улучшению ее результатов. В настоящее время КАС стала достойной альтернативой КЭЭ [43, 54].

Для объективного сравнения эндоваскулярного и хирургического методов лечения был проведен ряд рандомизированных исследований, охвативших пациентов как «обычного» (CAVATAS,

CAVATAS II, SPACE, EVA-3S, CREST), так и высокого хирургического риска (SAPPHIRE), которые были исключены из более ранних работ [4, 19]. Безопасность КАС в группе пациентов высокого хирургического риска оценена в регистрах SECURITY и ARCHER [4]. Полученные результаты не выявили статистически значимой разницы между КАС и КЭЭ в таких конечных точках, как смерть, инфаркт миокарда или инсульт [35]. Несмотря на накопленный опыт, на сегодня все еще сохраняются разногласия относительно роли КАС в стратегии лечения ИИ у больных пожилого и старческого возраста [7]. Остается актуальной проблема безопасности эндоваскулярной реваскуляризации каротидного бассейна у пациентов старшей возрастной группы [45]. С одной стороны, это обусловлено стремительно увеличивающимся ростом числа больных ЦВЗ старше 60 лет, с другой — наличием у них множества факторов хирургического риска и предикторов неблагоприятных исходов после КАС [7].

Предикторы периоперационных осложнений при КАС у больных пожилого и старческого возраста с ИИ

Высокий риск периоперационных осложнений у больных старшей возрастной группы с ИИ обусловлен рядом особенностей, определяющих течение ОНМК и отличающих его от инсульта у пациентов младше 60 лет. ИИ у пожилых больных — это основное осложнение течения атеросклероза и атеротромбоза, ассоциированное с многочисленными факторами риска: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, ожирение, курение, синдром ночного апноэ. Фибрилляция предсердий также является одной из причин ишемического поражения головного мозга [8, 33]. По данным литературы, до последнего времени факторы риска и клинические предикторы неблагоприятного исхода КАС у больных старшей возрастной группы с ИИ не были полностью и всесторонне изучены [13]. По мнению W. Theiss (2008) и S. Chaturvedi (2010), инсульт сам по себе является предиктором неблагоприятного исхода после КАС у больных любого возраста [13, 46]. Наряду с этим, выраженная сопутствующая патология у пожилых пациентов (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), СД, почечная недостаточность) может обуславливать высокий уровень периоперационных осложнений [21].

По данным ретроспективного анализа 2 878 больных с ТИА и ИИ, в возрастных группах ≥ 80 и < 80 лет R. Zahn и соавт. (2007) выявили наличие СД у 26,9 и 33,2%, гиперлипидемии — у 78,5 и 86,2% пациентов, соответственно. Курильщиками были 9,8% в группе наблюдения старше 80 и 33,2% — младше 80 лет. Фибрилляцию предсердий чаще диагностировали у пациентов старше 80 лет — 16,4% по сравнению с 7,9% у больных второй группы наблюдения [54]. Продолжив изучение проблемы, T. Leo и коллеги (2008) также оценили распространенность факторов риска ИИ и их влияние на возникновение повторного ОНМК у 889 больных (средний возраст — 77 лет). По данным авторов, в этой возрастной группе чаще всего диагностируют АГ (75% больных), а также гиперлипидемию (56% наблюдаемых). Среди 889 пациентов у 37% диагностирована ИБС, у 29% — фибрилляция предсердий, а у 24% — СД. 30% исследуемых были активными курильщиками, 11% страдали от ожирения [33].

G. M. Ghobrial и соавт. (2012), изучив распространенность сопутствующей патологии у больных с ИИ, подтвердили мнение своих предшественников. В группу исследования вошли 75 больных с ОНМК, средний возраст которых составил 81,4 года (диапазон 75–90 лет) [21]. У 31 пациента (60,8%) выявлена АГ, у 23 (45,1%) — гиперхолестеринемия, у 12 (23,5%) — СД. У 23 (45,1%) была диагностирована фибрилляция предсердий, а 7 (13,7%) из 75 больных были активными курильщиками [21]. Следует отметить, что у подавляющей части пациентов, перенесших повторный ИИ, были выявлены три и более факторов риска [21, 33, 54]. Таким образом, больные пожилого и старческого возраста представляют группу высокого риска ЦВЗ, а также развития повторного ИИ [21, 33, 54]. По мнению авторов, следует уделять особое внимание профилактике ишемического поражения головного мозга именно в этой возрастной группе пациентов.

P. T. Chiam и коллеги (2009) опубликовали результаты исследования, в котором продемонстрировали значимость предикторов неблагоприятных исходов у больных старшей возрастной группы после КАС. Используя регрессионный анализ Кокса, авторы определили три статистически значимые клинические переменные, определяющие высокий риск смертности в периоперационный период: эпизоды ТИА или инсульта в предыдущие 6 мес (отношение рисков 2,99; $p=0,004$, доверительный

интервал 95%, 1,42–6,29), статус курильщика (в настоящее время или в прошлом, отношение рисков 2,61; $p=0,014$, доверительный интервал 95% 1,21–5,59, значение клиренса креатинина в периоперационный период (при увеличении на 1 мл/мин, отношение рисков 0,97; $p=0,026$, доверительный интервал 95%, 0,95–0,99) [15]. Уровень гемоглобина, по мнению авторов, также может определять прогноз неблагоприятного исхода у больных после КАС (увеличение на 1 г/дл; отношение рисков 0,75; $p=0,053$, доверительный интервал 95%, 0,56–1,00) [15]. Без сомнения, курение является доказанной причиной высокого уровня смертности среди всего населения. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ, сосудистая патология определенно должна быть более выражена. Тем не менее, данный прогностический фактор неблагоприятного исхода, по мнению P. T. Chiam, является новой и интересной находкой, требующей дальнейшего изучения, так как именно эти пациенты в первую очередь требуют реваскуляризации каротидного бассейна [15].

Единственными лабораторными параметрами, определяющими неблагоприятный исход после КАС, по данным авторов, являются периоперационные значения клиренса креатинина (при снижении на каждый 1 мл/мин риск смертности увеличивается на 3%) и гемоглобина (каждое снижение на 1 г/дл увеличивает риск смертности на 25%). Клиренс креатинина точно отражает функцию почек, что, как известно, влияет на смертность. Скорее всего, уровень гемоглобина является чувствительным маркером хронических заболеваний, в том числе недиагностированной онкологической патологии, хронической патологии сердечно-сосудистой системы и почек, которые определенно способствуют увеличению смертности у этих больных. В 30% случаев причины анемии остаются невыясненными. Снижение физической нагрузки и потеря подвижности при анемии у больных старше 65 лет являются неблагоприятными прогностическими признаками при КАС [51]. Кроме того, выполненная КЭЭ (ипсилатеральная или двусторонняя) и возраст, по данным P. T. Chiam, определены как значимые прогностические факторы в этой подгруппе, после КЭЭ риск смертности с каждым годом увеличивается на 19% [15]. По мнению исследователей, решение о выполнении КАС у пожилых пациентов должно быть обосновано в том числе и с учетом предикторов неблагоприятных исходов. Такой отбор пациентов позволит макси-

мально увеличить выживаемость пациентов после реваскуляризации каротидного бассейна [15].

Распространенная в старшей возрастной группе сосудистая патология (диффузный атеросклероз, извитость артерий) создает дополнительные хирургические риски у этих больных [21]. Так, по данным S. C. Lin и соавт. (2005), у пациентов старше 80 лет общая артерия и ВСА более подвержены развитию бессимптомного стенотического кальцинированного поражения [34]. G. Faggioli и соавт. (2007) выявили большую предрасположенность к извитости каротидных артерий у больных старше 80 лет [20]. Наконец, S. Chaturvedi и соавт. (2010) в работе, посвященной предикторам периоперационных осложнений при КАС у больных ≥ 80 лет, в большинстве случаев выявили кальцинированное поражение брахиоцефальных артерий и 3-й тип дуги аорты. Как известно, с возрастом развиваются удлинение, искривление и стеноз дуги аорты, что приводит к формированию 3-го типа [13, 27]. По мнению исследователей, в связи с этим, возраст является независимым предиктором технических неудач КАС у больных старшей возрастной группы [13, 20, 21, 27, 34]. Такие особенности поражения сонных артерий, как большая протяженность, изъязвление бляшки, устьевое поражение тоже определены как предикторы неблагоприятного исхода в нескольких небольших исследованиях, посвященных этому вопросу [23, 42]. Особого внимания заслуживает вопрос возрастных изменений атеросклеротической бляшки и их роли в результатах КАС у пожилых и старых пациентов.

По мнению E. J. Torol и коллег (2000), возникновение периоперационного ИИ при КАС непосредственно связано с манипуляциями хирургическим инструментом в области атеросклеротической бляшки, последующим ее разрывом, тромбообразованием и дистальной эмболией [47]. На основе изучения литературных данных, W. E. Hellings и соавт. (2006) предположили, что высокой риск дистальной эмболии обусловлен повреждением нестабильных, так называемых «уязвимых», бляшек [26]. F. Verzini и соавт. (2006) по результатам анализа 627 случаев КАС выявили, что до 40% периоперационных ИИ развились у пациентов во время работы эндоваскулярным инструментом в области атеросклеротической бляшки при прохождении дуги аорты, брахиоцефальных артерий, а также катетеризации целевой ВСА [49]. Подтверждая мнение своих коллег, исследователи продемонстрировали, что подавляющее

число периоперационных ИИ развивается во время этапов катетеризации ВСА и непосредственной имплантации стента. При этом определяется тенденция к увеличению числа подобных осложнений у больных старшей возрастной группы.

F. D. Hammer и соавт. (2005) проанализировали с помощью МРТ риск развития дистальной эмболии у 53 пациентов за 24 ч до и через 5–30 ч после стентирования ВСА. Авторы обнаружили возникновение новых участков ишемических повреждений в 40% ($n=21$) наблюдений, хотя они были симптоматическими только в 4% ($n=2$) случаев [25]. Необходимо отметить, что в 62% случаев (13 из 21) обнаружения нового ишемического повреждения головного мозга, тромбоэмболическое поражение выявлено вне бассейна стентированной артерии. Авторы предположили, что причиной дистальной эмболии очень часто являются манипуляции рентген-хирурга в области атеросклеротически измененной дуги аорты и брахиоцефальных артерий [25]. H. J. Kim и соавт. (2010) выявили признаки дистальной эмболии в 54% наблюдений ($n=32$), при том что появление новых участков ишемии во время КАС преобладало у больных старше 65 лет. Все случаи интраоперационной дистальной эмболии носили бессимптомный характер. Подтверждая мнение F. D. Hammer, авторы часто выявляли новые очаги ишемии вне стентированного каротидного бассейна. H. J. Kim и соавт. предположили, что, наряду с вышеуказанными причинами, эмболы могут достигать противоположного полушария головного мозга через внутричерепные коллатеральные пути [31]. В работе R. Alkins и соавт. (2012) два из трех периоперационных ИИ развивались в течение первых 2 ч после КАС с преобладанием периоперационных осложнений у больных старше 70 лет [7].

По мнению F. D. Hammer, H. J. Kim и др., дистальная эмболия из источников, находящихся как в целевом атеросклеротическом поражении, так и проксимальнее их, является относительно частым и не всегда прогнозируемым осложнением, которое не может быть полностью исключено. Следовательно, дуга аорты особенно опасна и может являться предиктором неблагоприятного исхода КАС у пожилых больных с нарушениями функции головного мозга или перенесенным ИИ [7, 25, 31, 49].

Продолжив изучать особенности КАС у больных старшей возрастной группы, G. W. Lammergen и соавт. (2011) опубликовали результаты ра-

боты, посвященной изменениям структуры атеросклеротической бляшки сонной артерии у больных старше 60 лет. Авторы предположили, что нестабильность и уязвимость атеросклеротической бляшки увеличивается с возрастом, что влечет за собой и увеличение риска интраоперационной дуги аорты [32]. В исследовании представлены четыре возрастных группы (<60 лет, 60–69 лет, 70–79 лет и ≥80 лет) больных после КЭЭ ($n=1385$). При этом 14,7% ($n=203$) поражений сонных артерий были бессимптомными, 60,9% ($n=844$) пациентов перенесли ТИА, у 24,4% ($n=338$) больных диагностирован ИИ до выполнения КЭЭ. Гистологический анализ показал, что состав атеросклеротической бляшки значительно меняется с возрастом. Бляшки у больных пожилого возраста содержат значительно меньшее количество гладкомышечных клеток и много крупных липидных ядер, при том что кальцификация атеросклеротической бляшки более выражена у больных старческого возраста. В связи с уменьшением количества гладкомышечных клеток уменьшается и уровень коллагена I и III, что влечет за собой снижение стабильности покрышки бляшки и, в свою очередь, ее разрыв, тромбообразование и дистальную эмболию [16, 32]. Таким образом, манипуляции хирурга во время эндоваскулярных вмешательств у больных старшей возрастной группы (заведение проводника, проведение ловушки защиты дистальной эмболии, ангиопластика, позиционирование и раскрытие стента, додилатация стента) сопровождаются повышенным риском тромбоза и дистальной эмболии. Кроме того, выраженная кальцификация может быть угрозой интраоперационных осложнений вследствие неадекватного раскрытия стента и может служить, в некоторых случаях, противопоказанием из-за угрозы разрыва бляшки и развития интраоперационного инсульта [32].

Согласно современной концепции атерогенеза, атеросклероз — это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интима сосуда. Это делает понятным связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. Многочисленными исследованиями убедительно показано, что воспалительная реакция, которая обнаруживается по повышению уровней высокочувствительного (high sensitivity) С-РБ, связана с начальными стадиями развития атеросклероза и прогнозирует риск мозгового инсульта, острого инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти у

лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [37, 40].

В исследовании The Cardiovascular Health Study (период наблюдения 10,2 года), по результатам обследования 5 417 человек 65 лет и старше без предшествующего инсульта, подчеркивается, что чем выше уровень *hsC-РБ*, тем больше вероятность ИИ. Связь *hsC-РБ* с развитием инсульта является более выраженной в присутствии высоких значений комплекса интима-медиа [12].

Роль ранней каротидной реваскуляризации у симптоматических пациентов с выраженным каротидным стенозом до сих пор не определена [2, 5]. В связи с этим, высокую значимость приобретает определение предикторов ранних сосудистых осложнений. С. Setacci и соавт. (2008) в проспективном исследовании SUBMARINE (Serum And Urinary Plaque Vulnerability Biomarkers Detection Before And After Carotid Stent Implantation) продемонстрировали не только безопасность и эффективность ранней КАС после ТИА (в течение 24–48 ч после атаки) или малого инсульта (между 14–28-ми сутками) в группе больных пожилого и старческого возраста (средний возраст $76,7 \pm 8$ лет) [2, 5], но также роль стента в стабилизации атеросклеротической бляшки путем оценки динамики изменения воспалительных биомаркеров (*PAPP-A*, *hsC-РБ*, *IL-6*, *IL-8*, *MMP2*, *MMP9*, *TNF- α* , *CD40L*) в течение периоперационного периода. Перед КАС у всех пациентов отмечали значительно повышенные уровни указанных биомаркеров, которые свидетельствовали об активном воспалительном атероматозном процессе. Некоторые из этих маркеров (*hsC-РБ*, *IL-6*) значительно повышались после процедуры и снижались к концу периода наблюдения (на 30-е сутки). После КАС происходит ремоделирование бляшки и ее стабилизация, что позволяет избежать поздних эмболических осложнений, в отличие от КЭЭ, при которой бляшка полностью удаляется. С ростом опыта эндоваскулярного лечения, КАС может быть альтернативой КЭЭ, но данных относительно исходов у пациентов с острым инсультом, подвергнутых эндоваскулярной хирургии, еще недостаточно [2, 5, 44].

Повышенный уровень биомаркеров, а также пожилой и старческий возраст являются предикторами рестеноза (in-stent) и могут быть важными факторами, ухудшающими эффективность КАС в отдаленном периоде, а также указывать на степень эндотелиального повреждения. К. Wasser и соавт. (2011) в своем исследовании показали, что боль-

шинство рестенозов возникали в течение года после КАС. Развитие рестеноза было связано с периперационными маркерами воспаления (С-РБ), а также с геометрией стента (длина и ширина), приводящей к повреждению сосуда [50].

Результаты каротидного стентирования у больных пожилого и старческого возраста

Несколько крупных рандомизированных исследований доказали, что возраст является одним из основных предикторов осложнений во время КАС и в послеоперационном периоде [15, 54]. Так, по данным Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stent Trial (CREST), в группе больных старше 80 лет в периперационный период и в течение 30 дней после стентирования риск инсульта и смерти значительно выше, чем в группе больных младшей возрастной категории, — 12,2 и 3,2%, соответственно [15, 28]. В 2004 г. R. W. Hobson и соавт. опубликовали результаты ранней фазы CREST [28]. В исследование вошли 749 пациентов. По данным R. W. Hobson, выявлена прямая корреляция между возрастом пациентов и показателем периперационных осложнений (инсульт/смерть) при КАС ($p=0,0006$): 2 (1,7%) из 120 пациентов до 60 лет, 3 (1,3%) из 229 пациентов 60–69 лет, 16 (5,3%) из 301 пациента 70–79 лет и 12 (12,1%) из 99 больных старше 80 лет [28, 54]. Из-за высокого уровня осложнений пациенты старше 80 лет были исключены из исследования [28, 43, 54]. Итоговые результаты CREST не выявили статистически значимой разницы по уровню осложнений между КАС и КЭЭ в старшей возрастной группе. Надо заметить, что более высокий риск развития инфаркта миокарда в послеоперационном периоде был выше при КЭЭ [7, 9, 18, 36]. По данным анализа отдаленной выживаемости, у больных старческого возраста (>74 лет) не было выявлено преимуществ КЭЭ перед КАС [54]. Впоследствии КАС было обосновано у больных с ИИ и высоким хирургическим риском [53]. Проспективное рандомизированное исследование SAPHIRE (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) — одна из первых крупных работ, обосновавших эффективность и безопасность КАС у больных с симптомными стенозами ВСА [7]. Показатели таких конечных точек, как инсульт и инсульт/инфаркт миокарда/смерть, составили 3,6 и 4,8%, соответственно [11, 53].

Несмотря на то, что исследование ICSS (International Carotid Stenting Study) выявило более высокий риск осложнений у больных после КАС [7, 52], объединенные результаты исследований CSS, EVA-3S, and SPACE продемонстрировали сопоставимые результаты между КАС и КЭЭ у больных до 70 лет [7, 10]. Действительно, дальнейший анализ конечных точек (инсульт/инфаркт миокарда/смерть) во всех возрастных подгруппах показал, что КАС может быть безопаснее КЭЭ у больных в старшей возрастной группе (60–70 лет) [7, 11].

В последние годы в связи с возобновлением интереса к КАС у пациентов старшей возрастной группы, в мировой литературе стали появляться исследования, посвященные этой теме [7, 14, 15, 48, 53]. Тем не менее, на сегодня у исследователей нет единого мнения относительно эффективности и безопасности КАС у больных пожилого и старческого возраста. В своей работе С. Setacci и соавт. (2006) одни из первых попытались ответить на вопрос: опасно ли стентирование каротидного бассейна у старых пациентов? Авторы оценили периперационные риски в разных возрастных группах [43]. В исследование были включены 1053 больных. Средний возраст составил $72 \pm 2,2$ года. Показаниями для КАС были симптоматическое поражение ВСА более 70% или бессимптомное — более 80%. Все больные были разделены на две возрастные категории — до 80 лет и старше. Авторы не выявили статистически значимой разницы в группах наблюдения по уровню таких показателей, как смерть, большой инсульт или ТИА в течение периперационного периода и через 30 дней после КАС [43].

В 2007 г. R. Zahn и соавт. опубликовали результаты КАС у больных с симптоматическим поражением ВСА (ипсилатеральный ИИ, ТИА или эпизод преходящей монокулярной слепоты (amaurosis fugax)) по данным 31 клинической больницы Германии за период 1996–2005 гг. [54]. Средний возраст больных составил 70,8 года (при этом больных ≥ 80 лет — 11,2%). Авторы сравнили результаты стентирования ВСА в двух группах пациентов старшего возраста: ≥ 80 лет (средний возраст 82,5 года, $n=321$), и < 80 лет (средний возраст 69,4 года, $n=2557$). Показанием для КАС было поражение $VCА \geq 70\%$ в соответствии с диагностическими критериями NASCET. При бессимптомном поражении каротидного бассейна параметром включения был стеноз $\geq 80\%$ [54]. Показатель периперационного инсульта/смерти

был значительно выше в группе больных старше 80 лет по сравнению с более молодыми пациентами (5,5 и 3,2 %, соответственно), в основном за счет развития ипсилатерального инсульта (2,6 и 1,4 %, соответственно). По мнению R. Zahn, в исследовании выявлена значимая тенденция к росту показателей периоперационных осложнений в группе пациентов пожилого и старческого возраста [54].

По мнению некоторых авторов, снижение показателей периоперационных осложнений при КАС у пожилых больных в работах последних лет может быть обусловлено тщательным отбором пациентов для реваскуляризации, надлежащей подготовкой эндоваскулярных хирургов, совершенствованием материалов для эндоваскулярного вмешательства, более внимательным отношением к фармакотерапии в до- и послеоперационном периодах [6].

В работе Р. Т. Chiam и соавт. (2008, 2009) из исследования были исключены пациенты с одним из предикторов неблагоприятных исходов (выраженная извитость артерий, осложненное концентрическое кальцинированное поражение ВСА и сниженный мозговой резерв) [14, 15]. Первичные результаты (2008) продемонстрировали низкий уровень периоперационных осложнений: общая конечная точка инсульт/инфаркт миокарда/смерть — 3,3 % [14]. Продолжив исследование, Р. Т. Chiam и коллеги (2009) в одноцентровом рандомизированном исследовании оценили результаты 153 выполненных КАС у 142 больных ≥ 80 лет (средний возраст 83,2 года). Динамику состояния больных, в том числе и изменение неврологического статуса, оценивали в течение 30 дней. В периоперационный период в группе наблюдения выявлено пять неблагоприятных событий (одна смерть, два больших ИИ, два малых инсульта). У одного больного диагностирована преходящая монокулярная слепота (*amaurosis fugax*). В послеоперационном периоде выявлены два малых и три больших инсульта (всего 3,3 %). В случае большого ИИ отмечали полный регресс неврологической симптоматики. Таким образом, общая конечная точка ИИ (большой и малый)/смерть в течение 30 дней составила 3,3 %, а конечная точка большой инсульт/смерть — 2 % [14].

В группе больных с симптомным поражением ВСА в течение 30-дневного наблюдения показатель инсульт/смерть составил 5,1 %, у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими бляшками — 2,6 % [14]. Авторы отметили, что во всех случаях КАС выполняли опытные операторы

у тщательно отобранных больных. Отбор больных с исключением предикторов неблагоприятных исходов позволил достичь низких показателей периоперационных осложнений. Через 6 мес наблюдения выживаемость составила 95 %, при том что отсутствие какой-либо неврологической симптоматики отмечали у 99 % наблюдаемых.

В течение года у 97 % выживших пациентов группы исследования не были диагностированы признаки рецидива ИИ. Авторы предполагают, что по истечении периоперационного периода пациенты старшей возрастной группы с высокой долей вероятности «защищены» от рецидива ОНМК в ипсилатеральном каротидном бассейне. Таким образом, Р. Т. Chiam и коллеги (2008, 2009) в своих исследованиях продемонстрировали возможность безопасного выполнения КАС у больных пожилого и старческого возраста [14].

S. Chaturvedi и соавт. (2010) опубликовали результаты анализа периоперационных рисков КАС 5 297 пациентов. 1 166 больных были старше 80 лет. Общее значение осложнений (смерть, инсульт, инфаркт миокарда) составило 3,5 %. У пациентов ≥ 80 лет эти показатели были выше, чем в группе больных младше 80 лет: смерть/инсульт/инфаркт миокарда (4,5 и 3,3 %, соответственно), смерть/инсульт (4,5 и 3 %, соответственно); смерть/большой инсульт (1,9 и 1,3 %, соответственно), малый инсульт/большой инсульт (3,8 и 2,4 %, соответственно); большой инсульт (1,2 и 0,7 %, соответственно) и малый инсульт (2,6 и 1,7 %, соответственно) [13]. При этом периоперационный уровень смертности был одинаков как в группе пациентов старше 80, так и младше 80 лет, а инфаркт миокарда выше среди пациентов до 80 лет.

В исследовании R. Alkins (2012) все больные ($n=151$) были стратифицированы по возрасту на две группы (<70 и >70 лет) [7]. Значение общей конечной точки инсульт/инфаркт миокарда/смерть составило 5 % ($n=8$) в течение 24 ч после КАС, 8,2 % ($n=13$) — в течение 30 дней [7]. Иначе говоря, у 6,9 % ($n=11$) больных было выявлено, по крайней мере, одно большое осложнение в течение 30 дней наблюдения. В группах пациентов младше и старше 70 лет развитие инсульта (большого/малого) наблюдали в 0 и 7,4 % случаев, соответственно ($p=0,03$), а уровень развития общей конечной точки (смерть/инфаркт миокарда/инсульт) в течение 30 дней составил 2,6 и 13,6 %, соответственно ($p=0,02$) [7]. В течение 24 ч после реваскуляризации каротидного бассейна развитие ИИ диагностировано у 4 больных (2,5 %), в

течение 30 дней — у 6 пациентов (3,8). Из четырех периоперационных инсультов два были малыми ипсилатеральными: один с незначительной асимметрией лица без данных увеличения очага ишемии на КТ; во втором случае было подтверждено увеличение очага ишемии. Малый инсульт был определен как уровень 0–3 по шкале Рэнкина, большой инсульт — как 4–6. Таким образом, по мнению S. Chaturvedi (2010), R. Alkins (2012), основной причиной смерти у больных старшей возрастной группы лет после КАС был инсульт [7, 13].

Тем не менее, по мнению многих авторов, более тщательный отбор больных для выполнения КАС может значительно снизить показатели периоперационных осложнений и увеличить выживаемость больных пожилого и старческого возраста после ОНМК.

На сегодня остается актуальным вопрос продолжительности жизни после КАС, особенно в случае реваскуляризации каротидного бассейна у бессимптомных пациентов старшей возрастной группы. Больные старше 80 лет изначально были исключены из исследования NASCET. Результаты исследования ACST продемонстрировали низкие показатели длительной выживаемости пациентов старше 75 лет — смертность в течение 5 лет составила 50%. Несмотря на это, в последние годы КАС все чаще выполняют у пациентов именно старшей возрастной группы [15]. По данным H. S. Gurm и соавт. (2008), трехлетняя выживаемость в группе пациентов пожилого и старческого возраста ($n=260$) после КАС составила 85,6%. При этом в группе больных после КЭЭ этот показатель оказался ниже — 70,1% [24]. Показатель выживаемости в течение первого года, по результатам P. T. Chiam и коллег (2009), составил 90% (129 пациентов из 142), в течение двух лет — 85%, в течение трех лет — 76%. Средняя смертность, по данным исследователей, составила около 8% в год. Эти данные сопоставимы с долгосрочными результатами исследования SAPPHIRE [24]. По мнению авторов, такие показатели выживаемости вполне обосновывают возможность выполнения КАС у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ИИ или ТИА. Однако с большей долей осторожности следует относиться к эндоваскулярной реваскуляризации каротидного бассейна у пациентов с бессимптомным гемодинамически значимым поражением ВСА и проводить более тщательный отбор среди этих больных для выполнения КАС [15, 24].

Заключение

Первые исследования каротидной ангиопластики и стентирования выявили высокий уровень периоперационных осложнений в старшей возрастной группе [15, 28, 41]. Несмотря на эти выводы, в последние годы эндоваскулярную реваскуляризацию каротидного бассейна все чаще выполняют больным именно пожилого и старческого возраста, а в мировой литературе стали появляться данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности каротидной ангиопластики и стентирования внутренней сонной артерии в этой группе пациентов [35]. При этом, по данным многих авторов, выживаемость и показатели осложнений сравнимы с результатами рандомизированных исследований CREST, SAPPHIRE и др. [7, 14, 15, 35, 43, 48, 53]. Некоторые авторы предполагают, что каротидную ангиопластику и стентирование можно выполнять в самой старшей группе больных, так как, по результатам исследований, двух- и трехлетняя выживаемость у пациентов старше 80 лет составляет, по некоторым данным, 85 и 76%, соответственно [15]. Таким образом, каротидная ангиопластика и стентирование может быть безопасным и эффективным методом реваскуляризации сонных артерий у большинства больных пожилого и старческого возраста. Возможно, оптимизация отбора больных в этой возрастной группе и исключение пациентов с несколькими предикторами периоперационных осложнений и смертности обеспечат низкий уровень неблагоприятных событий в ближайший и отдаленный периоды каротидной ангиопластики и стентирования [29, 45]. Результаты исследований последних лет подтверждают это предположение. Учитывая недостаточность данных, противоречивость результатов каротидной ангиопластики и стентирования у больных старшей возрастной группы, следует продолжить всестороннее изучение этой актуальной на сегодня проблемы.

Литература

1. Кавтеладзе З.А., Былов К.В., Дроздов С.А., Бабунашвили А.М. Эндоваскулярные методы лечения атеросклеротических поражений сонных артерий // *Consilium medicum*. 2009. № 9. P. 17–25.
2. Козлов К.Л., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н. и др. Гибридные методы в хирургическом лечении заболеваний сердца у пациентов пожилого и старческого возраста // *Успехи геронтол*. 2013. № 3.С. 432–436.
3. Осиев А.Г., Редькин Д.А. Стенозы сонных артерий: взгляд интервенционного кардиолога // *Consilium medicum*. 2007. Т. 9. № 2. С. 9–12.

4. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В. Выбор метода ревазуляризации сонных артерий в свете результатов последних клинических исследований // *Consilium medicum* (Неврология и ревматология). 2012. № 12.
5. Смольников А.В., Козлов К.Л., Качесов Э.Ю., Олексюк И.Б. Эндovasкулярная ревазуляризация каротидного бассейна у пожилых пациентов в остром периоде ишемического инсульта: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // *Успехи геронтол.* 2014. № 3. С. 503–509.
6. Чечёткин А.О., Кунцевич Г.И., Скрылев С.И. Стентирование сонных артерий: ближайшие и отдаленные результаты // *Анналы неврол.* 2011. Т. 5. № 4. С. 4–10.
7. Alkins R., Matouk C. C., P. et al. Carotid artery angioplasty and stenting for patients less than 70 years-of-age // *Canad. J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 39. № 3. P. 338–342.
8. Bejot Y., Rouaud O., Gentil A. et al. Stroke in elderly: what have we learned from stroke epidemiology in younger people // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2008. Vol. 164. № 10. P. 809–881.
9. Bonati L. H., Ederle J., McCabe D. J. et al. Long-term risk of carotid stenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 10. P. 908–917.
10. Bonati L. H., Dobson J., Algra A. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9746. P. 1062–1073.
11. Brott T. G., Hobson R. W., Howard G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 1. P. 11–23.
12. Cao J. J., Thach C., Manolio T. A. et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* 2003. Vol. 108. № 2. P. 166–170.
13. Chaturvedi S., Matsumura J. S., Gray W. et al. Carotid artery stenting in octogenarians: periprocedural stroke risk predictor analysis from the multicenter carotid ACCULINK/ACCUNET post approval trial to uncover rare events (CAPTURE 2) Clinical trial // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 4. P. 757–764.
14. Chiam P. T., Roubin G. S., Iyer S. S. et al. Carotid artery stenting in elderly patients: importance of case selection // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 72. № 3. P. 318–324.
15. Chiam P. T., Roubin G. S., Panagopoulos G. et al. One-year clinical outcomes, midterm survival, and predictors of mortality after carotid stenting in elderly patients // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 17. P. 2343–2348.
16. Davies M. J., Richardson P. D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content // *Brit. Heart J.* 1993. Vol. 69. № 5. P. 377–381.
17. Demaerschalk B. M., Hwang H. M., Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review // *Amer. J. Manag. Care.* 2010. Vol. 16. № 7. P. 525–533.
18. Eckstein H. H., Ringleb P., Allenberg J. R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 10. P. 893–902.
19. Ederle J., Dobson J., Featherstone R. L. et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9119. P. 985–997.
20. Faggioli G., Ferri M., Gargiulo M. et al. Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures // *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 46. № 6. P. 1119–1124.
21. Ghobrial G. M., Chalouhi N., Rivers L. et al. Multimodal endovascular management of acute ischemic stroke in patients over 75 years old is safe and effective // *J. Neurointerv. Surg.* 2013. Vol. 5 (Suppl. 1). P. i33–37.
22. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2013. Vol. 127. № 1. P. e6–245.
23. Groschel K., Ernemann U., Schnaudigel S. et al. A risk score to predict ischemic lesions after protected carotid artery stenting // *J. Neurol. Sci.* 2008. Vol. 273. № 1. P. 112–115.
24. Gurm H. S., Yadav J. S., Fayad P. et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1572–1579.
25. Hammer F. D., Lacroix V., Duprez T. et al. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high risk patients: results of a 2-year prospective study // *J. Vasc. Surg.* 2005. Vol. 42. № 5. P. 847–853.
26. Hellings W. E., Ackerstaff R. G., Pasterkamp G. et al. The carotid atherosclerotic plaque and microembolisation during carotid stenting // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006. Vol. 47. № 2. P. 115–126.
27. Heyer K. S., Eskandari M. K. Carotid stenting: risk factors for periprocedural stroke // *Expert Rev. Neurother.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 469–477.
28. Hobson R. W. 2nd, Howard V. J., Roubin G. S. et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase // *J. Vasc. Surg.* 2004. Vol. 40. № 6. P. 1106–1111.
29. Hofmann R., Niessner A., Kypta A. et al. Risk score for peri-interventional complications of carotid artery stenting // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 10. P. 2557–2561.
30. Kim D., Ford D. A., Kidwell C. S. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in patients 80 and older: A comparison of results in patients younger than 80 years // *Amer. J. Neuroradiol.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 159–163.
31. Kim H. J., Lee H. J., Yang J. H. et al. The influence of carotid artery catheterization technique on the incidence of thromboembolism during carotid artery stenting // *Amer. J. Neuroradiol.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 1732–1736.
32. Lammeren G. W., Reichmann B. L., Moll F. L. et al. Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting // *Stroke.* 2011. Vol. 42. № 9. P. 2550–2555.
33. Loo T., Lindgren A., Petersson J., Von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. № 3. P. 254–260.
34. Lin S. C., Trocciola S. M., Rhee J. et al. Analysis of anatomic factors and age in patients undergoing carotid angioplasty and stenting // *Ann. Vasc. Surg.* 2005. Vol. 19. № 6. P. 798–804.
35. Longo G. M., Kibbe M. R., Eskandari M. K. Carotid artery stenting in octogenarians: is it too risky? // *Ann. Vasc. Surg.* 2005. Vol. 19. № 6. P. 812–816.
36. Mas J. L., Trinquart L., Leys D. et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multi-centre trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 10. P. 885–892.
37. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Schoenhagen P. et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) Investigators // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 1. P. 29–38.
38. Ovbiagele B., Goldstein L. B., Higashida R. T. et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 8. P. 2361–2375.
39. Park S. T., Kim J. K., Yoon K. H. et al. Atherosclerotic carotid stenoses of apical versus body lesions in high-risk carotid stenting patients // *Amer. J. Neuroradiol.* 2010. Vol. 31. № 6. P. 1106–1112.
40. Ridker P. M., Cannon C. P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 1. P. 20–28.
41. Roubin G. S., Iyer S., Halkin A. et al. Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 16. P. 2021–2030.

42. Sayeed S., Stanziale S.F., Wholey M.H., Makaroun M.S. Angiographic lesion characteristics can predict adverse outcomes after carotid artery stenting // *J. Vasc. Surg.* 2008. Vol. 47. № 1. P. 81–87.
43. Setacci C., De Donato G., Chisci E. et al. Is carotid artery stenting in octogenarians really dangerous? // *J. Endovasc. Ther.* 2006. Vol. 13. № 3. P. 302–309.
44. Setacci C., de Donato G., Chisci E. et al. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarker patterns from a prospective registry // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 35. № 6. P. 644–651.
45. Stanziale S.F., Marone L.K., Boules T.N. et al. Carotid artery stenting in octogenarians is associated with increased adverse outcomes // *J. Vasc. Surg.* 2006. Vol. 43. № 2. P. 297–304.
46. Theiss W., Hermanek P., Mathias K. et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the pro-CAS data // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 8. P. 2325–2330.
47. Topol E.J., Yadav J.S. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease // *Circulation.* 2000 Vol. 101. № 5. P. 570–580.
48. Velez C.A., White C.J., Reilly J. P. et al. Carotid artery stent placement is safe in the very elderly (> or =80 years) // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 72. № 3. P. 303–308.
49. Verzini F., Cao P., De Rango P. et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: an analysis of periprocedural complications // *J. Vasc. Surg.* 2006. Vol. 44. № 6. P. 1205–1211.
50. Wasser K., Schnaudigel S., Wohlfahrt J. et al. Inflammation and in-stent restenosis: the role of serum markers and stent characteristics in carotid artery stenting // *PLOS One.* Vol. 6. № 7. E22683.
51. Woodman R., Ferrucci L., Guralnik J. Anemia in older adults // *J. Curr. Opin. Hematol.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 123–128.
52. Worp H.B., De Borst G.J., Lo T.H. et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9719. P. 985–997.
53. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 15. P. 1493–1501.
54. Zahn R., Ischinger T., Hochadel M. et al. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry // *Europ. Heart. J.* 2007. Vol. 28. № 3. P. 370–375.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 683–692

A. V. Smolnikov¹, K. L. Kozlov^{2, 3}, E. Yu. Kachesov¹, V. V. Tishko³, I. B. Oleksyuk³

**FEATURES OF CAROTID STENTING IN ELDERLY: PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOMES
(REVIEW OF LITERATURE)**

¹ Aleksandrovskaya bol'nitsa, 4 pr. Solidarnosti, St. Petersburg 193317; e-mail: smolnikovandrei@gmail.com;

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

e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044

This article presents the review of literature devoted to studying of features of carotid angioplasty and stenting (CAS) in older patients. Age has been shown to be a predictor of neurological complications during CAS. However, it has been demonstrated recently that carotid stenting can be performed safely in patients over 70 and even 80 years. According to researchers, predictors of mortality were remote (≥ 6 months) transient ischemic attack or cerebrovascular accident, smoking history, creatinine clearance and hemoglobin level. Better selection of patients using the predictors of mortality may help to reduce unwarranted procedures and to optimize survival likelihood. Furthermore, CAS could be safely performed in elderly patients if certain anatomical and clinical markers such as excessive vascular tortuosity, heavy concentric calcification of the lesion and decreased cerebral reserve were avoided. However, additional randomized trial data are needed.

Key words: carotid angioplasty and stenting, elderly patients, perioperative complications, predictors of adverse outcomes, selection of patients

И. А. Стародубцева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ФАКТОРЫ РИСКА ЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;
e-mail: upuHa1@yandex.ru

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая распространенность вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Среди факторов риска прогрессирования вторичного остеоартроза выделены возраст более 45 лет, высокая активность основного заболевания по DAS28, длительное течение ревматоидного артрита, утренняя скованность более 120 мин, боль по ВАШ более 50 мм. УЗИ коленных суставов позволяет не только выявить вторичный остеоартроз, но и оценить его стадию.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, факторы риска, ультразвуковое исследование, СОМР

Ревматоидный артрит (РА) является тяжелым воспалительным заболеванием суставов. Системный характер заболевания и хронический воспалительный процесс способствуют развитию и прогрессированию коморбидных заболеваний. Понятие «коморбидность» в последние годы получило широкое распространение из-за наличия двух и более сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [14, 16].

В мире 8–12% приходится на долю разных форм поражений суставов у пожилых пациентов. РА поражает около 0,4–1% населения, из них 13–47%, по данным разных авторов, заболевают после 50 лет, имея к этому времени в 82% случаев, помимо основного заболевания, несколько сопутствующих: остеоартроз (ОА), остеопороз, артериальную гипертензию, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет [6, 7, 9, 13, 14, 16, 22].

У больных РА довольно широко распространены не только коморбидные заболевания, но и факторы их риска, что может значительно ухудшить качество жизни возрастных пациентов. Коморбидные заболевания чаще всего выявляют у больных РА вследствие лечения основного заболевания, особенно при приеме глюкокортикоидов. Воспалительные ревматические заболевания

обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых сопутствующих состояний. Поэтому хроническое активное воспаление у больных РА также является предрасполагающим фактором развития полиморбидности [4, 8, 21].

Вторичный ОА рассматривают как следствие дегенерации уже предварительно измененного хряща [11, 23]. Распространенность ОА увеличивается прямо пропорционально старению населения, причем из общего числа заболеваний костно-мышечной системы доля больных ОА превышает воспалительные заболевания суставов [6]. Таким образом, по данным геронтологов, повышение удельного веса ОА в нашей стране напрямую связано с увеличением лиц старше 60 лет (в прошлом столетии (70–80-е гг.) — 14%, в настоящее время — 21%) [3].

УЗИ в ревматологической практике появилось совсем недавно, но уже оценивается как перспективное направление, так как может широко использоваться не только при обследовании больных старших возрастных групп, но и в мониторинге эффективности используемого лечения. С помощью артросонографии можно диагностировать наличие жидкости, оценить ее объем, определить патологию мягких тканей, а также визуализировать хрящ и поверхности костных структур. Основными преимуществами метода является неинвазивность (по сравнению с артроскопией), доступность, простота и приемлемая стоимость (по сравнению с КТ, МРТ) [1, 2, 5, 15, 17, 19].

В настоящее время разрабатываются биомаркеры, которые позволят количественно оценить ремоделирование сустава и прогрессирование заболевания. Лучшие кандидаты — как правило, молекулы или молекулярные фрагменты, присутствующие в хряще, кости и синовиальной оболочке. Они могут быть специфичны для одного типа суставной

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных
ревматоидным артритом, n=620**

Характеристика	Показатель
Возраст, годы, <i>Me</i> [<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>]	58 [49; 75]
Пол (м:ж), <i>n</i>	74:546
Длительность болезни, мес, <i>Me</i> [<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>]	120 [6; 240]
Клиническая стадия, <i>n</i> (%)	
очень ранняя (<6 мес)	30 (4,8)
развернутая (6–12 мес)	138 (22,2)
поздняя (>2 лет)	452 (73)
Позитивность по РФ/ АЦЦП, <i>n</i>	484/42131 (5,1)
Активность заболевания по DAS28, <i>n</i> (%)	
ремиссия (DAS28<2,6)	3,1 (5,1)
низкая (2,6<DAS28<3,2)	52 (8,3)
умеренная (3,2<DAS28<5,1)	242 (39)
высокая (DAS28>5,1)	295 (47,6)
DAS28, баллы, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,3±1,6
Системные проявления, <i>n</i> (%)	298 (48)
Эрозивный артрит, <i>n</i>	415 (67)
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)	
I	34 (5,5)
II	248 (40)
III	318 (51,3)
IV	20 (3,2)
Функциональный класс, <i>n</i> (%)	
I	162 (26)
II	395 (64)
III	60 (9,5)
IV	3 (0,5)

Примечание. *Me* — медиана, *Q* — квантили

Таблица 2

Нормальные показатели суставных структур

Структура сустава	Норма при УЗИ
Мягкие ткани сустава	Отсутствие отека
Гиалиновый хрящ	2,5–3 мм
Синовиальная оболочка	Не визуализируется
Суставные сумки и завороты	Гипоэхогенное образование с наличием складок и разветвлений, без выпота
Суставная полость	Выпот не определяется
Суставные поверхности	Контуры четкие, ровные, деформации нет
Краевые костные остеофиты	Отсутствуют

ткани или являться общими для всех. Многие изученные в настоящее время биомаркеры связаны с метаболизмом коллагена в хряще или кости, или метаболизмом агрекана в хряще. Другие биомаркеры связаны с неколлагеновыми протеинами, воспалением и/или фиброзом. Биомаркеры при ОА могут быть классифицированы, используя тяжесть заболевания, на используемые в исследованиях, прогностические, маркеры эффективности вмешательств, диагностические и маркеры безопасности [18, 20]. Особое диагностическое значение из обширного перечня биомаркеров имеет олигомерный матриксный протеин хряща (COMP).

Материалы и методы

Распространенность вторичного ОА оценивали у 620 больных РА. Из числа клинических показателей, характеризующих функциональный статус больных, активности «индексного» заболевания, а также продолжительности его течения оценивали возможные факторы риска прогрессирования коморбидного заболевания.

У всех пациентов анализировали истории болезни с изучением возраста, пола, длительности основного заболевания, клинической стадии, позитивности по РФ/АЦЦП, наличия системных проявлений, рентгенологической стадии, длительности приема базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, а также активности РА по Disease Activity Score (DAS) 28 и ФК. Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1.

Системные проявления РА были выявлены у 48 % пациентов, эрозивный артрит был диагностирован у 67 % больных. При рентгенологическом исследовании определяли чаще III и II стадию заболевания в 51 и 40 % случаев, соответственно. У 64 и 26 % больных РА отмечали II и I ФК заболевания, соответственно.

Диагноз «индексного» заболевания РА устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации 1987 г. при выполнении пациентом >4 критериев [12] и ACR/EULAR 2010 г. [10].

УЗИ коленных суставов проводили с помощью аппаратов GE LOGIQ 7 с высокочастотным линейным датчиком (7–13 МГц), который используют для оценки поверхностных структур, и Sonoline g 50 с датчиком 10 МГц. За показания нормально-го состояния структур коленного сустава при УЗИ были приняты следующие значения (табл. 2) [5].

При выявлении зависимостей переменных анализа применяли классический корреляционный анализ и многофакторный регрессионный анализ. Критериальные статистические пороги также составляли 5 %, при этом одновременно рассчитывали точные значения p для всех анализируемых параметров. Относительный риск (RR-relative risk) оценивали с использованием многомерного регрессионного анализа, достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 .

У 248 больных РА с вторичным ОА определяли уровень олигомерного матриксного протеина хряща (СОМР) в сыворотке крови. Использовали готовый коммерческий набор «Human СОМР ELISA» (Великобритания), который основан на «сэндвич»-методе иммуоферментного анализа с использованием моноклональных антител двух разных специфичностей (применяют только для исследований *in vitro*). Данный метод основан на твердофазовом иммуоферментном анализе (ELISA) в микропланшетном формате и предназначен для количественного определения человеческого СОМР в сыворотке. В методе ELISA использованы два типа мышинных моноклональных антител к СОМР и очищенный СОМР нормального суставного хряща человека в качестве калибратора. Сравнительный анализ уровня СОМР в сыворотке крови у больных вторичным ОА при РА проводили с контрольной группой ($n=80$).

Результаты и обсуждение

Несомненный интерес вызвало изучение содержания современного хрящевого биомаркера СОМР в сыворотке крови у больных вторичным ОА при РА. Ввиду большой диагностической ценности этого показателя у больных РА и ОА, было проведено достаточное количество исследований, направленных не только на изучение чувствительности и специфичности, но и зависимости его концентрации от активности и степени тяжести заболевания. На сегодня доказана прямая корреляция активности заболевания по DAS28 у больных РА с уровнем СОМР [20].

При изучении содержания СОМР в сыворотке крови у больных РА с вторичным ОА нами отмечено статистически значимое повышение концентрации исследуемого показателя на 62 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой, сопоставимых по полу и возрасту.

Корреляционный анализ между уровнем СОМР и показателями УЗИ у больных вторич-

ным ОА при РА в группах сравнения установил высокую статистически достоверную обратную зависимость между шириной суставной щели и концентрацией биомаркера ($r=-0,902$, $p<0,001$) и значимую зависимость умеренной силы последнего по отношению к толщине гиалинового хряща ($r=-0,731$, $p<0,0001$). При изучении зависимости уровня СОМР в сыворотке крови у больных вторичным ОА при РА от возраста пациентов установлена умеренной силы положительная корреляция изучаемых показателей, что подтверждает усиление дегенеративно-дистрофических процессов в хрящевой ткани с возрастом ($r=0,755$, $p<0,05$).

В результате ретроспективного анализа, проведенного на базе ревматологического отделения и архивного отдела Воронежской городской клинической больницы № 20, выявлена широкая распространенность вторичного ОА у больных РА. Анализ более 600 историй болезни пациентов с РА выявил наличие вторичного ОА примерно у 70 % пациентов. В связи с его широкой распространенностью у больных РА, возникла необходимость поиска четких диагностических подходов, позволяющих выявить наличие данного коморбидного заболевания на фоне РА.

В настоящее время не существует четких диагностических критериев, более того, в литературе не описаны даже попытки решения данной проблемы. Вместе с тем, развернутый диагноз, включающий основное заболевание — РА и коморбидную патологию — вторичный ОА, широко используется в клинической практике врачей-ревматологов. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), вторичный ОА зарегистрирован сразу под двумя кодами М-17.4, 17.5 и М19 (М17 — гонартроз) и М19.2 (М19 — другие артрозы).

Детальную верификацию диагноза вторичного ОА проводили с помощью анамнестических данных, клинического обследования, ультразвукового и рентгенологического методов исследования. Метод УЗИ суставов у больных РА позволил достоверно чаще по сравнению с рентгенографией верифицировать дегенеративно-дистрофические изменения, остеофиты, сужение суставной щели и так далее, что необходимо учитывать в широкой клинической практике.

При анализе изображений, полученных при УЗИ коленных суставов, несомненный интерес вызывает, в первую очередь, ширина суставной щели и толщина гиалинового хряща, остеофиты, а

также состояние синовиальной оболочки и наличие или отсутствие выпота. В ходе УЗИ коленных суставов у больных вторичным ОА при РА выявлен диапазон значений ширины суставной щели и толщины гиалинового хряща в зависимости от стадии коморбидного заболевания, а также характерные размеры остеофитов. Полученные данные в большинстве случаев были сопоставимы с клинической и рентгенологической картиной состояния коленных суставов (табл. 3).

Кроме признаков вторичного ОА, у больных РА на изображениях обнаружены эрозии, являющиеся характерной чертой основного заболевания. Были описаны как единичные, так и множественные эрозии, дно которых охарактеризовали как ровное или неровное.

Исходя из значений, полученных при измерении ширины суставной щели при УЗИ коленных суставов у больных вторичным ОА при РА, у 63,6 % пациентов наблюдали II стадию гонартроза, у 25,4 % — I стадию, 11 % имели III стадию заболевания. Таким образом, большинство пациентов с вторичным ОА имели II стадию заболевания в соответствии с результатами УЗИ. Вместе с тем, установлено, что с увеличением длительности заболевания увеличивалась и стадия гонартроза. Так, у пациентов старше 65 лет диагностирована, преимущественно, III стадия вторичного ОА; это говорит о том, что с возрастом заболевание прогрессирует.

Корреляционный анализ некоторых параметров основного заболевания позволил выявить достоверную взаимосвязь не только длительности РА, утренней скованности с наличием коморбидного вторичного ОА, но и с активностью заболевания по DAS28 (табл. 4).

Наиболее выраженные достоверные корреляционные зависимости выявлены между вторич-

ным ОА у больных РА и активностью основного заболевания ($r=0,734$, $p<0,01$); длительностью РА ($r=0,671$, $p<0,05$) и утренней скованностью ($r=0,526$, $p<0,05$).

Для выявления относительного риска прогрессирования вторичного ОА у больных РА были сформированы две группы больных РА — с вторичным ОА и без признаков коморбидного заболевания. Значимые факторы риска (модифицируемые и немодифицируемые) прогрессирования вторичного ОА у больных РА по результатам логистической регрессии представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 видно, что риск прогрессирования вторичного ОА при РА значительно возрастал при сочетании с традиционными факторами риска развития ОА — избыточной массой тела, возрастом более 45 лет. Следовательно, с возрастом происходит прогрессирование вторичного ОА у больных РА (ОР 1,73; $p=0,0004$).

Наряду с традиционными предикторами риска отрицательной динамики ОА, продемонстрирован вклад факторов, ассоциируемых с РА. Так, высокая активность воспаления по DAS28, длительное течение основного заболевания, утренняя скованность более 120 мин, боль по ВАШ более 50 мм, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов повышали риск прогрессирования вторичного ОА у больных РА в несколько раз. Таким образом, вторичный ОА, исходя из наших данных, установлен у 70 % больных РА.

Использование УЗИ коленных суставов у больных РА позволяет диагностировать вторичный ОА на ранней стадии, а также, исходя из результатов полученных изображений, оценить тяжесть коморбидного заболевания. В ходе динамического наблюдения установлено, что чем старше больные, тем выше стадия вторичного ОА у больных РА. Тяжесть дегенеративно-дистрофических процессов, установленная по уровню СОМР в сыворотке крови, также напрямую зависела от возраста больных. Коэффициент корреляции составил $r=0,755$ ($p<0,05$).

Таблица 3

Показатели ширины суставной щели, толщины гиалинового хряща и размеры остеофитов у больных вторичным ОА при РА в зависимости от стадии заболевания

Стадия вторичного ОА	Ширина суставной щели, мм	Толщина гиалинового хряща, мм	Высота остеофитов, мм
Норма, мм	6,7–7,5	2,5–3,0	Отсутствуют
I	5,1–6,6	1,8–2,4	0–3,0
II	4,1–5,0	1,4–1,7	3,1–6,4
III	3,5–4,0	0,9–1,3	6,5–12

Таблица 4

Взаимосвязь (r) параметров «индексного» заболевания и наличия вторичного остеоартроза (ОА)

Признак	Вторичный ОА у больных РА
Утренняя скованность	$r=0,526$ ($p<0,05$)
Длительность РА	$r=0,671$ ($p<0,05$)
Активность РА по DAS28	$r=0,734$ ($p<0,01$)

Факторы риска прогрессирования вторичного остеоартроза (ОА) у больных РА

Признак	РА, n=260		ОР	p (χ^2)
	с вторичным ОА, n=120	без вторичного ОА, n=140		
Высокая активность по DAS28, n (%)	81 (67,5)	41 (29,2)	3,15	0,00001 (37,9)
Утренняя скованность >120 мин, n (%)	74 (61,7)	45 (32,1)	2,53	0,00001 (22,7)
Длительность основного заболевания (РА) >10 лет, n (%)	105 (87,5)	68 (48,6)	3,82	0,00001 (43,9)
Боль по ВАШ >50 мм, n (%)	83 (69,2)	55 (39,3)	2,54	0,00001 (23,2)
Возраст >45 лет, n (%)	86 (71,6)	70 (50)	1,73	0,0004 (12,6)
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	58 (48,3)	43 (30,7)	1,4	0,0049 (8,4)
Общий холестерин >5 ммоль/л, n (%)	46 (38,3)	32 (22,8)	1,32	0,0097 (7,4)
Курение, n (%)	15 (12,5)	12 (8,5)	1,53	0,3157 (1,1)
Введение глюкокортикостероидов внутрисуставно за 6 мес и более до исследования, n (%)	90 (75)	60 (42,8)	2,43	0,0005 (12,9)

Заключение

Согласно многочисленным литературным источникам, вторичный ОА всегда имеет определенную причину, при этом коморбидное заболевание у пациентов с РА имеет ряд предрасполагающих факторов — как модифицируемых, так и немодифицируемых. Дальнейшее изучение предрасполагающих факторов позволило сделать вывод об их влиянии на прогрессирование вторичного ОА у больных РА. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов, интенсивность боли по ВАШ >50 мм — наиболее значимые из них, наряду с высокой активностью заболевания по DAS28, продолжительной утренней скованностью и длительным течением основного заболевания. Вышеперечисленные признаки являлись факторами риска прогрессирования вторичного ОА у больных РА только при условии возраста больных старше 45 лет.

Результаты корреляционного анализа между показателями УЗИ коленных суставов и активностью основного заболевания по DAS28 подтвердили взаимосвязь сонографических проявлений со степенью тяжести основного заболевания.

Литература

1. Букина И.Е., Мач Э.С., Пушкова И.Е. Возможности артросонографии для диагностики субклинического синовита у больных гонартрозом на ранних стадиях (предварительные данные) // Науч.-практич. ревматол. 2002. № 2. С. 10–13.
2. Букина И.Е. Синовит и кисты Бейкера на ранних стадиях остеоартроза // Клини. мед. 2002. Т. 9. № 80. С. 27–30.
3. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Науч.-практич. ревматол. 2009. № 1. С. 11–17.

4. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.В. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // Науч.-практич. ревматол. 2014. № 52(4). С. 362–366.

5. Курзанцева О.М., Мурашковский А.Л., Трофимов А.Ф., Федоров В.И. Дифференциальная диагностика деформирующего остеоартроза и ревматоидного артрита при поражении коленного сустава с использованием УЗИ // Мед. журн. «SonoAce-Ultrasound». 2005. № 13. С. 81–89.

6. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium medicum. 2005. № 12. С. 993–996.

7. Москалев В.П., Эпштейн Г.Г., Каныкин А.Ю. и др. Отбор больных для эндопротезирования суставов конечностей // В сб.: IV Съезд травматологов-ортопедов России: Тезисы докл. Н/Новгород, 1997. С. 580.

8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Науч.-практич. ревматол. 2013. № 51 (6). С. 609–622.

9. Сатыбалдыев А.М., Акимова Т.М., Иванова М.М. Ранняя дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза у лиц пожилого возраста // Клини. геронтол. 2004. № 6. С. 39–45.

10. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. № 69. P. 1580–1588.

11. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // Arthr. and Rheum. 1986. Vol. 29. P. 1039.

12. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthr. and Rheum. 1988. № 31. P. 315–324.

13. Brandt K.D. The importance of non-pharmacologic approaches in management of osteoarthritis // Amer. J. Med. 1998. Vol. 105. № 1. P. 39–44.

14. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73, iss. 1. P. 62–68.

15. Grassi W., Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique // Ann. Rheum. Dis. 1998. Vol. 2. № 57. P. 268–271.

16. Gron K.L., Ornbjerg L.M., Hetland M.L., Sokka-Isler T. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis. Does gross domestic product matter? Results from 34 countries in the QUEST — rheumatoid arthritis program // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72 (Suppl. 3). P. 107.

17. Hattori K., Mori K., Habata T. [et al.] Measurement of the mechanical condition of articular cartilage with an ultrasonic probe: quantitative evaluation using wavelet transformation // *Clin. Biomech.* (Bristol Avon). 2003. № 18. P. 553–557.

18. Lotz M., Martel-Pelletier J., Christiansen C. et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72, Issue 11. P. 1756–1763.

19. Manger B., Kaden J.R. Joint and connective tissue ultrasonography — rheumatologic bedside procedure? A German experience // *Arthr. and Rheum.* 1995. № 38. P. 736–742.

20. Marti C., Neidhart M., Gerber T. et al. Cartilage Oligomerix Matrix Protein (COMP): Die Rolle eines nichtkollagenen Knorpel-Matrix-Proteins als Marker der Krankheitsaktivität und Gelenkerzerstörung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose // *Z. Rheum. B.* 58. S. 79–87.

21. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis // *Best Practice & Res. Clin. Rheum.* 2007. Vol. 21. № 5. P. 885–906.

22. Sany J. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 1235–1240.

23. Wu C.W., Morrell M.R., Heinze E. et al. Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores // *Semin. Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 35. P. 197.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 693–698

I. A. Starodubtseva

PREVALENCE OF SECONDARY OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND RISK FACTORS FOR ITS PROGRESSION

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 Studencheskaya ul., Voronezh 394036;
e-mail: upuHa1@yandex.ru

The high prevalence of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis was determined in the trial. Risk factors of comorbidity were revealed: age >45 years, high activity on DAS28, long duration of rheumatoid arthritis, morning stiffness >120 min, pain on VAS >50 mm. Ultrasound lets not only reveal secondary osteoarthritis in early stage, but also determine the stage of the accompanying disease.

Key words: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, risk factors, sonography, COMP

Н. И. Чалисова¹, Н. С. Линькова^{2, 3}, А. Н. Жекалов¹, А. О. Орлова², Г. А. Рыжак²,
В. Х. Хавинсон^{1, 2, 4}

КОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ СТИМУЛИРУЮТ КЛЕТОЧНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ В КОЖЕ ПРИ СТАРЕНИИ

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ³ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Поиск новых эффективных и безопасных низкомолекулярных веществ, стимулирующих процессы регенерации кожи, является актуальной задачей геронтокосметологии. В работе изучено влияние пептидов *LK* и *AEDG* в концентрациях 0,05–2,00 нг/мл на пролиферацию органотипических культур тканей кожи молодых и старых животных. Стимуляция пролиферации фибробластов кожи под действием пептидов составила 29–45% в культурах клеток кожи молодых и старых животных. При старении кожи этот эффект проявлялся в меньшем диапазоне концентраций и был менее выражен по силе по сравнению с культурами клеток кожи, полученными от молодых животных. Эти данные открывают новые перспективы для создания косметологических средств на основе пептидов *LK* и *AEDG*, восстанавливающих структуру кожи при ее старении.

Ключевые слова: короткие пептиды, клеточная пролиферация, органотипическая культура, кожа, старение

Кожа выполняет защитную функцию и является пограничной зоной между внешним миром и внутренней средой организма. В связи с этим, кожный покров испытывает на себе воздействие разных физических, механических и химических повреждающих факторов, что способствует его старению. Возрастная инволюция кожи непосредственно связана с дисфункцией дермальных фибробластов. Возрастная дегенерация фибробластов (повышение их ригидности, гипертрофия клеток, снижение их функциональной активности) приводит к нарушению контакта клеток с коллагеном межклеточного матрикса, что приводит к снижению вязкоэластических свойств коллагена кожи [8]. В настоящее время выделяют два типа старения кожи — фотостарение и хроностарение. При хроностарении наблюдают гипотрофию фибробластов, ассоциированную со снижением содержания гиалуроновой кислоты, которую регистрируют в

возрасте 35–40 лет [8, 12]. Кроме того, могут наблюдаться нарушения микроциркуляции в дерме эпидермиса. При фотостарении происходит утолщение рогового слоя кожи. Общим механизмом для внешнего и внутреннего типа старения кожи является снижение функциональной активности фибробластов, выражающееся в нарушении синтеза коллагена и ремоделировании межклеточного матрикса [12–14]. В связи с этим, актуальной задачей современной косметологии и молекулярной медицины является поиск веществ, способных восстанавливать функциональную активность фибробластов кожи. Одними из перспективных герпротекторов, в том числе и в отношении кожи, являются короткие пептиды.

Регуляция репаративных процессов в тканях организма посредством стимуляции клеточной пролиферации и межклеточных взаимодействий может осуществляться короткими пептидами. К наиболее известным из них относится *L*-карнозин (*L-AN*), который регулирует метаболизм клеток различных тканей. Карнозин участвует в синтезе мелатонина и улучшает функциональную активность клеток нейроиммуноэндокринной системы при возрастной патологии [7]. Другим коротким пептидом, оказывающим стимулирующее влияние на ткани нейроиммуноэндокринной системы и регулирующих синтез мелатонина пинеалоцитами, является пептид эпиталон (*AEDG*). В качестве иммуномодуляторов применяют пептиды тимоген (*L-GW*), вилон (*KE*) [4, 10] и бестим (*D-G-L-W*) [1]. Кроме того, установлено, что кодируемые аминокислоты, входящие в состав пептидов, являются не только пластическим материалом при построении белков, но сами могут осуществлять разнонаправленную регуляцию (за счет процессов пролиферации и апоптоза) клеточного обновления [11, 15].

Было сделано предположение, что разнонаправленное действие двух аминокислот на какую-либо ткань может в наибольшей степени поддерживать баланс между двумя основными клеточными процессами — пролиферацией и апоптозом и, следовательно, способствовать регенерации этой ткани. Ткани кожи имеют как эктодермальный, так и мезодермальный генез. Ранее было установлено, что в культурах ткани кожи молодых крыс лизин стимулирует клеточную пролиферацию, в эксплантатах кожи старых крыс угнетает ее, в то время как лейцин в обоих случаях не влияет на пролиферацию [3, 5]. С учетом разнонаправленного действия лейцина и лизина был синтезирован пептид *LK*.

Целью работы было сравнительное исследование действия пептидов *LK* и *AEDG* на клеточную пролиферацию в органотипической культуре ткани кожи молодых и старых крыс.

Материалы и методы

Наиболее адекватным и удобным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей и анализ зоны роста эксплантатов. Это связано с тем, что изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности веществ, отражающее стимуляцию или ингибирование клеточной пролиферации [3, 5, 9].

Эксперименты проведены в органотипической культуре на 800 эксплантатах кожи 3-месячных (молодых) и 24-месячных (старых) крыс-самцов линии *Wistar*. Отпрепарированные в нижней части живота фрагменты кожи разделяли на кусочки величиной 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). Пептиды *LK* и *AEDG* в концентрациях 0,001; 0,01; 0,05; 0,1; 1, 2 и 10 нг/мл добавляли в чашки Петри с экспериментальными эксплантатами в 3 мл питательной среды. Аминокислоты лизин и лейцин добавляли в культуры ткани кожи в концентрациях 0,001; 0,01; 0,05; 0,1; 1, 2 и 10 нг/мл, эффективная концентрация была 0,05 нг/мл. Совместное добавление аминокислот лейцина и лизина в культуру клеток проводили в подпороговых концентрациях 0,01 нг/мл каждая. В чашки Петри с контрольными эксплан-

татами добавляли только 3 мл питательной среды, таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Таким образом, все культуры ткани были разделены на шесть групп: 1-я — контроль, 2-я — пептид *LK*, 3-я — пептид *AEDG*, 4-я — аминокислота лизин, 5-я — аминокислота лейцин, 6-я — сочетание аминокислот лейцина и лизина.

Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 сут анализировали рост культур клеток под фазово-контрастным микроскопом. Индекс площади (ИП) рассчитывали в условных единицах как отношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета ИП эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 17–20 экспериментальных эксплантатов и 17–20 контрольных. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100 %.

Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала—Уоллиса). В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп (путем их попарных сравнений) применяли процедуры множественных сравнений с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток, составляющих зону роста от края эксплантата. В структурной организации периферической зоны эксплантатов выделяется, прежде всего, периферическая зона роста, а также капсула эксплантата, представленная одним-двумя слоями фибробластов, которая не образует сплошного пласта. Имеются обширные просветы в

капсуле, через которые часть клеток мигрирует за пределы эксплантата и, в процессе пролиферации, образует зону роста. При культивировании фрагментов кожи крыс зона роста состояла из эпителиоцитов и фибробластов (рис. 1). За счет этих клеток формировалась периферическая зона роста эксплантатов, при измерении которой определили ИП. Через 3 сут, если в эксперименте имела место стимуляция развития зоны роста, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В других случаях ИП эксплантатов оставался на уровне контроля или понижался по сравнению с контрольными значениями.

При исследовании изолированного действия аминокислот в эффективной концентрации 0,05 нг/мл на культуру ткани кожи найдено, что лизин статистически достоверно увеличивал ИП на 26 %, в то время как лейцин уменьшал ИП на 12 % ($p < 0,05$). При добавлении в культуру клеток смеси аминокислот лейцина и лизина в подпороговых концентрациях 0,01 нг/мл каждая отмечали повышение ИП, превосходящее на 2–4 % ту стимуляцию, которую вызывала изолированно одна стимулирующая аминокислота. Совместное добавление этих аминокислот в культуру клеток приводило к стимуляции зоны роста и увеличению ИП на 28 % ($p < 0,05$), что на 2 % превосходит увеличение ИП при изолированном введении лизина.

В культурах клеток кожи молодых крыс синтезированный пептид *LK* оказывал стимулирую-

щее влияние на рост эксплантатов в концентрациях 0,05; 0,1; 1 и 2 нг/мл, причем наибольший активирующий эффект (45 %, $p < 0,05$) достигался в концентрации 0,1 нг/мл (рис. 2, а). Пептид *AEDC* оказывал сходное, но менее выраженное стимулирующее действие на ИП в эксплантатах кожи молодых животных. Так, при максимально эффективной концентрации 0,1 нг/мл он способствовал повышению ИП на 34 % относительно контроля (см. рис. 2, а).

В культурах ткани кожи старых крыс пептиды *LK* и *AEDC* также оказывали стимулирующее влияние на рост эксплантатов, как и в органоטיפических культурах кожи, полученных от молодых животных, однако этот эффект проявлялся в меньшем диапазоне концентраций и был менее выражен по силе. Пептид *LK* в концентрациях 1 и 2 нг/мл способствовал повышению ИП на 29 и 31 %, соответственно, относительно контроля ($p < 0,05$), см. рис. 2, б. Пептид *AEDC* стимулировал увеличение ИП в концентрациях 1 и 2 нг/мл на 30 % относительно контроля ($p < 0,05$).

Однако введение в культуру ткани дипептида *LK* в концентрации 0,1 нг/мл приводило к увеличению ИП эксплантатов кожи на 45 %, то есть этот показатель на 17 % превосходил ИП, который наблюдали при введении смеси аминокислот ($p < 0,05$). Это указывает на важную биологическую роль пептидной связи. Аминокислотное регулирование, возможно, было характерно для начального периода эволюции живых систем (про-

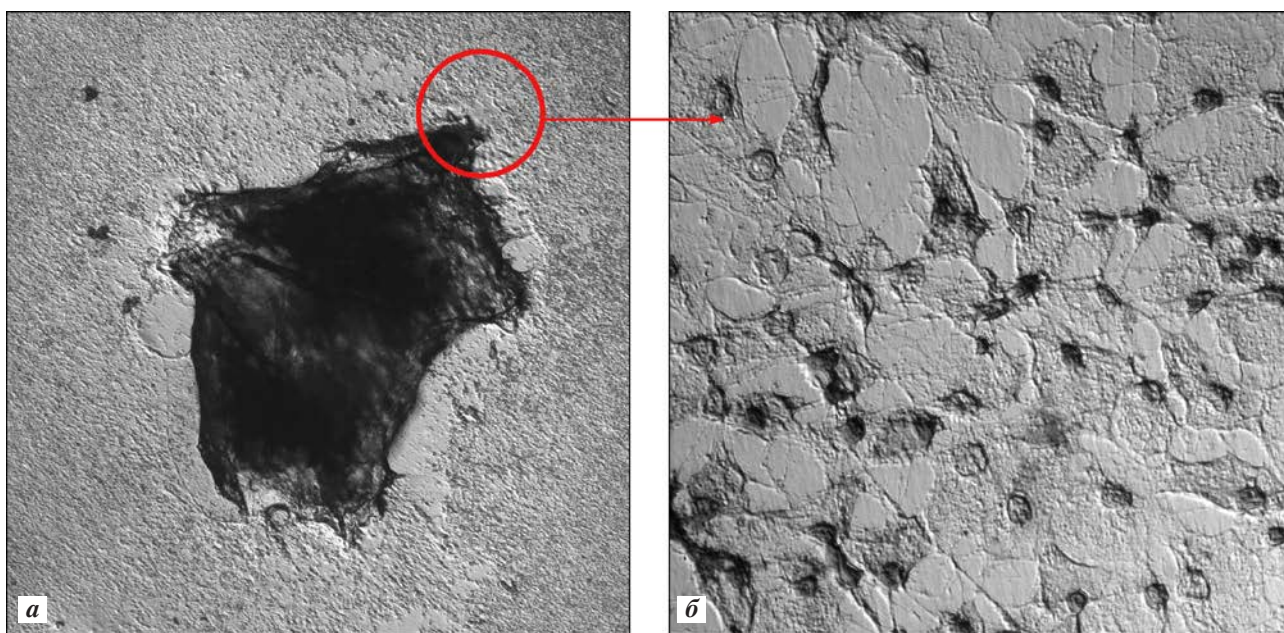


Рис. 1. Прижизненная фазово-контрастная микроскопия эксплантата кожи молодой крысы, 3 сут культивирования. а — ув. 50, б — ув. 400

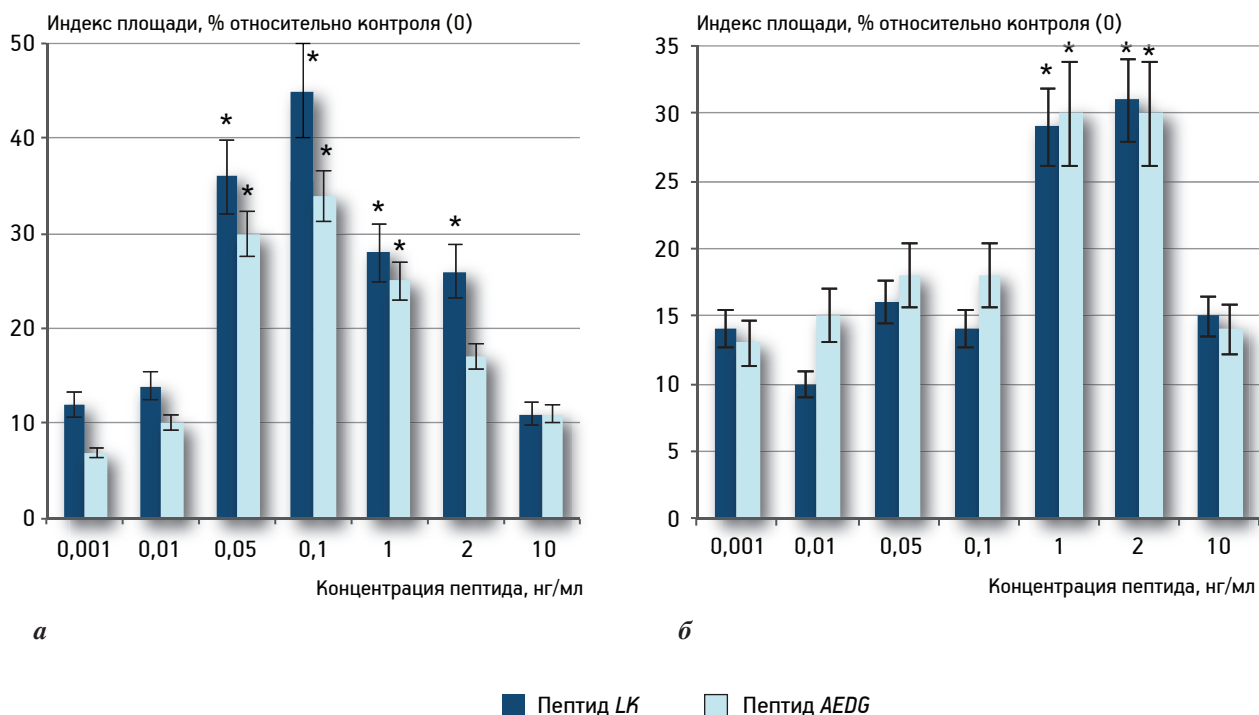


Рис. 2. Влияние коротких пептидов на индекс площади роста эксплантатов кожи молодых (а) и старых (б) животных.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0-линия)

кариоты). Так, на разных видах бактерий показано регулирующее влияние различных аминокислот на их размножение. С возникновением пептидной связи появилась возможность более выраженного специфического регулирования функций клеток по сравнению с теми аминокислотами, которые входят в состав пептидов.

Таким образом, пептиды LK и AEDG в широком диапазоне концентраций стимулировали клеточную пролиферацию в коже животных. Диапазон концентраций при действии на ткань кожи молодых крыс был шире, чем на ткань кожи старых крыс, у которых эффективная концентрация была выше — 1–2 нг/мл. При этом стимулирующий эффект дипептида был несколько сильнее по сравнению с тетрапептидом. Ранее было показано, что полипептидные комплексы (эпителин, тималин) способствуют улучшению функционального состояния кожи и ее внешнего вида у людей пожилого возраста [2]. Полученные данные свидетельствуют, что короткие пептиды LK и AEDG также способствуют повышению функциональной активности фибробластов кожи при их старении, что может служить предпосылкой для применения коротких пептидов в косметологии для коррекции возрастных изменений кожи [2]. Так, пептиды LK и AEDG, способные проникать через клеточные мембраны [6], вероятно, могут применяться в виде

кремов (для поддержания функциональной активности клеток кожи у женщин среднего возраста) и в аппаратной косметологии (введение пептидов в глубокие слои дермы методом электрофореза) для женщин пожилого возраста.

Литература

1. Колобов А.А., Колодкин Н.И., Золотарев Ю.А. и др. Взаимодействие синтетического иммуномодуляторного дипептида бестима с мышинными макрофагами и тимоцитами // Биоорганическая химия. 2001. Т.34. С. 43–49.
2. Хавинсон В.Х., Королько Т.Н., Рыжак Г.А. Перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтокосметологии // Вестн. дерматол. венерол. 2005. № 4. С. 56–59.
3. Чалисова Н.И., Смирнов В.А., Концевая Е.А., Ноздрачев А.Д. Влияние сочетаний аминокислот на развитие тканей различного генеза в органотипической культуре // Докл. АН. 2011. Т. 440. № 1. С. 136–138.
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
5. Chalisova N.I., Koncevaya E.A., Linkova N.S. et al. Biological activity of amino acids in organotypic tissue cultures // Cell Technol. Biol. Med. 2013. № 2. P. 581–585.
6. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of short fluorescence labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA // Biochemistry. 2010. Vol. 76. P. 1210–1219.
7. Hipkiss A.R. Energy metabolism, proteotoxic stress and age-related dysfunction — protection by carnosine // Mol. Aspects Med. 2011. Vol. 32. P. 267–278.

8. Hubbard B.A., Unger J.G., Rohrich R.J. Reversal of skin aging with topical retinoids // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. Vol. 133. № 4. P. 481e–490e.
9. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Pronyaeva V.E. et al. A method of creating a cell monolayer based on organotypic culture for screening of physiologically active substances // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 153. № 5. P. 795–799.
10. Khavinson V.Kh., Soloviev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Linkova 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. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes // *Europ. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 510. № 3. P. 167–180.
12. Lorencini M., Brohem C.A., Dieamant G.C. et al. Active ingredients against human epidermal aging // *Ageing Res Rev.* 2014. P. S1568–1637.
13. Makpol S., Abdul Rahim N., Hui C.K., Ngah W.Z. Inhibition of mitochondrial cytochrome c release and suppression of caspases by gamma-tocotrienol prevent apoptosis and delay aging in stress-induced premature senescence of skin fibroblasts // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2012. P. 1345–1349.
14. Pratsinis H., Armatas A., Dimozi A. et al. Paracrine anti-fibrotic effect of neonatal cells and living cell constructs on young and senescent human dermal fibroblasts // *Wound Repair Regen.* 2013. Vol. 21. № 6. P. 842–851.
15. Suschek C.V., Schnirr O., Hemmrich K. Critical role of L-arginine in endothelial cell survival during oxidative stress // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 2007–2014.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 699–703

N.I. Chalisova¹, N.S. Linkova^{2,3}, A.N. Zhekalov¹, A.O. Orlova², G.A. Ryzhak²,
V.Kh. Khavinson^{1,2,4}

SHORT PEPTIDES STIMULATE SKIN CELL REGENERATION DURING AGEING

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

³ Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251;

⁴ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015

The actual goal of gerontocosmetology is deal with the research of new effective and harmless low-molecular substances. The influence of *LK* and *AEDG* peptides in concentrations 0,05–2,00 ng/ml on organotypic skin cell cultures proliferation in young and old animals were investigated. Peptides stimulated skin fibroblasts proliferation on 29–45% in skin cell cultures of young and old rats. This effect was observed in smaller concentration diapason and level during skin ageing in old cell cultures as compared to young cell cultures. These data open new approach for creation cosmetology substances in the base of *LK* and *AEDG* peptides.

Key words: short peptides, cell proliferation, organotypic cell culture, skin, ageing

Л. П. Хорошина^{1,2}, Л. В. Турьева¹, О. С. Готов^{3,4}, И. В. Полякова^{3,4}, В. С. Баранов^{3,4}

ЧАСТОТА НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА 7 ПОДОБНОГО ФАКТОРУ 2

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; e-mail: solt54@mail.ru; ²Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; ⁴Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9

В 2009–2010 гг. обследованы 98 пациентов с диагнозом ИБС, но без выраженных метаболических нарушений, декомпенсированных состояний и заболеваний. Больные 60–90 лет были разделены по возрасту на две группы: до 75 лет — 47 человек; 75 лет и старше — 51; женщин было 41, мужчин — 57; соотношение женщины: мужчины — 1:1,4; средний возраст — 76,0±1,3 года. Средний возраст женщин — 76,0±1,8 года, мужчин — 76,1±2 года. Жалобы на стенокардические боли в прекардиальной области предъявляли 96,0±2% пожилых больных ИБС; избыточную массу тела наблюдали у 43,4±5% гериатрических больных ИБС, наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе отмечали у 52,5±6,9% ($n=52$); гипертонической болезнью страдали 98,0±1,4% ($n=97$). Пациенты имели благоприятные средние уровни ЛПВП (не ниже 1 ммоль/л). Значительное количество (79,2±5,6%) больных имели гемодинамическое значимое сужение коронарных сосудов (75% и более), при этом зону гипокинезии миокарда отмечали у 41,2±6,9% больных, ОНМК — у 14,1±9,8%. «Благоприятный» гомозиготный генотип *C/C* гена *TCF7L2* достоверно чаще (77,6±4,7%) выявляли у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, причем вне зависимости от возрастной группы, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, таких как перенесенные в прошлом поражения миокарда, ОНМК и жировое перерождение печени. Однако носительство аллели риска *T* (суммарно *C/T* и *T/T*) гена *TCF7L2* выявлено у 22,4±9,1% гериатрических пациентов с ИБС, что предрасполагает к развитию метаболического синдрома у таких пациентов и сокращает срок их жизни.

Ключевые слова: гериатрические пациенты, люди пожилого и старческого возраста, ишемическая болезнь сердца, аллель риска, ген *TCF7L2*

В настоящее время научный интерес вызывает проблема нарушенной экспрессии ряда генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, приводящая к инсулинрезистентности

субстрата инсулинового рецептора, транскрипционного фактора 7 подобного фактору 2 (*TCF7L2*), гликогенсинтетазы, гормоночувствительной липазы, рецептора *D*, активируемый пролифераторами пероксисом, β_3 -адренорецепторов, липопротеинлипазы, *TNF- α* , разобщающего белка и др. [16]. Все эти факторы способны взаимно влиять друг на друга, но все эти процессы могут осуществляться исключительно под контролем генетических факторов [1, 5]. Так, продукт гена *TCF7L2* подавляет эндокринный синтез в клетке, кодирует ядерный рецептор β -катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути (*Wg wingless* и *Int*), регулирующего эмбриогенез, дифференциацию тканей. Было показано, что взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что, в свою очередь, определяет глюкозо-индуцированную секрецию инсулина и регулирует созревание β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток [11]. Взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути играет важную роль в адипогенезе и дифференциации клеток жировой ткани.

Наибольший интерес представляют два полиморфизма гена *TCF7L2* — *rs7903146 (IVS3C>T)* и *rs12255372 (IVS4G>T)*. Оба они ассоциированы с сахарным диабетом 2-го типа [9, 10], при этом аллелью риска является *T*. Показано, что наличие «рисковых аллелей» сразу в двух полиморфизмах повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа в 2 раза, а также увеличивает вероятность ожирения с ИМТ > 30 кг/м² [12, 15]. При обследовании женщин 7–57 лет, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что

ген *TSCF7L2* является важным фактором регуляции секреции инсулина, что объясняет его вклад в развитие сахарного диабета 2-го типа [14]. Нами было предпринято исследование частоты генотипов транскрипционного фактора 7 подобного фактору 2 (*TSCF7L2*) у гериатрических больных ИБС, но без выраженных метаболических проблем, декомпенсированных заболеваний и состояний.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение за больными проводили в 2009–2010 гг. в СПбГМА им. И.И. Мечникова, на кафедре внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии и кафедре госпитальной терапии с курсом кардиологии и кардиохирургии, а также на отделениях терапии и кардиологии Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн. Все обследованные больные дали добровольное информированное согласие на проведение исследований. Пациентов отбирали методом случайной выборки при установлении диагноза ИБС атеросклеротического генеза. Критериями исключения были клинические и инструментальные признаки застоя по большому или малому кругу кровообращения; наличие сахарного диабета; ожирения II–III степени; почечной недостаточности; повреждений печени токсической, лекарственной, вирусной, алиментарной природы; онко- и гематологической патологии; других тяжелых сопутствующих заболеваний.

Генетические исследования проводил канд. биол. наук старш. науч. сотр. О.С. Готов в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови и последующий анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов осуществляли согласно методам, описанным нами ранее [6, 7]. ДНК хранили в буфере TE при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. ПЦР фрагментов изучаемых генов проводили, используя термоциклер «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Продукты амплификации гена *TSCF7L2* подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции. Ферментативный гидролиз ДНК проводили согласно рекомендациям фирмы изготовителя (ООО «СибЭнзим», Новосибирск). Для визуализации результатов гель-электрофореза, гель окрашивали в водном растворе этидия бромидом ($0,5\text{ мкг/мл}$), просматривали и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе

(«Luliber Fourmat», Финляндия). Получившуюся фотографию записывали на флеш-карту, перенесли на компьютер для дальнейшего просмотра в программе Adobe Photoshop 7. Анализ полиморфизма гена *TSCF7L2* проводили следующим образом: продукты амплификации участка гена *TSCF7L2* имели длину 175 п.о., наличие сайта рестрикции обуславливает разделение ампликонов на два фрагмента длиной 150 и 25 п.о., таким образом, одна полоса длиной 175 п.о. свидетельствовала об отсутствии сайта рестрикции и, следовательно, о наличии С/С генотипа, две полосы длиной 150 и 25 п.о. свидетельствовали о наличии сайта рестрикции и Т/Т генотипе, соответственно. Три полосы (175, 150 и 25 п.о.) свидетельствовали о наличии С/Т генотипа.

Обследованы 98 пациентов 60–90 лет с диагнозом ИБС, которые были разделены по возрасту на две группы: до 75 лет — 47 человек (пожилые), 75 лет и старше — 51 человек (люди старческого возраста); женщин — 41, мужчин — 57; соотношение женщины : мужчины — 1 : 1,4; средний возраст мужчин и женщин — $76,0 \pm 1,3$ года; средний возраст женщин — $76,0 \pm 1,8$ года, мужчин — $76,1 \pm 2$ года.

Для оценки частоты и степени жирового перерождения печени у больных пожилого и старческого возраста с ИБС было использовано УЗИ по методу С.С. Бацкова (1998) [2]. Диагноз ИБС верифицировали клинически и по данным коронароангиографии.

Сравнение изучаемых показателей проводили с использованием доли ошибки и достоверности отличий относительных величин (T) [3]. Проверку статистических гипотез на основе параметрических методов проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Критерием статистической значимости получаемых абсолютных значений считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$, относительных величин — $T \geq 2$.

Результаты и обсуждение

Жалобы на стенокардические боли в прекардиальной области предъявляли $96,0 \pm 2\%$ гериатрических больных ИБС, наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе отмечено у $52,5 \pm 6,9\%$ ($n=52$), гипертонической болезни — у $98,0 \pm 1,4\%$ ($n=97$), причем преобладала III стадия — у $85,9 \pm 3,8\%$ ($n=85$). ИМТ $25-29,9\text{ кг/м}^2$ наблюдали у $43,4 \pm 5\%$ больных ($n=43$).

Из 98 обследованных пациентов, у подавляющего большинства (77,8±4,7%) выявляли гомозиготный генотип *C/C* по гену *TCF7L2* (табл. 1), гетерозиготный генотип *C/T* того же гена определяли значительно реже (18,2±9,4%) и крайне редко, лишь у 4 больных (4%), отмечали гомозиготный генотип *T/T* по гену *TCF7L2*. Таким образом, носительство аллели риска *C/T* и *T/T* выявлено у 22,2±9,1% гериатрических больных ИБС.

Как у пожилых, так и у больных старческого возраста с ИБС генотип *C/C* по гену *TCF7L2* отмечен в подавляющем большинстве случаев — 82,9±5,9 и 72,5±7,3%, соответственно.

Средний уровень глюкозы натощак (табл. 2) не превышал нормальных значений в обеих группах пациентов, что было определено параметрами исключения из группы обследованных больных.

В табл. 3 представлены средние значения ЛПВП у 85 пожилых и старых больных ИБС с различными генотипами по гену *TCF7L2*.

У гериатрических пациентов с ИБС и генотипами *C/C*, *C/T* и *T/T* гена по гену *TCF7L2* не было выявлено статистически значимых различий уровня ЛПВП, кроме того, средние значения ЛПВП не имели отклонений ниже 1 ммоль/л, что является прогностически благоприятным фактором.

У 53 из 98 обследованных нами гериатрических пациентов была проведена коронароангиография, при этом у 79,2±5,6% ($n=42$) пациентов выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий, то есть степень сужения коронарных артерий составляла 75% и более. У таких пациентов статистически достоверно чаще выявляли генотип *C/C* по гену *TCF7L2* (табл. 4), составлявший 66,7±9,1 против 26,2±13,8% у больных с генотипом *C/T* и 7,1±10,5% — с генотипом *T/T* по гену *TCF7L2*.

Как у пожилых, так и у пациентов старческого возраста генотип *C/C* по гену *TCF7L2* выявляли в 66,7% случаев, достоверно ($T>2$) чаще, чем генотипы *C/T* и *T/T*. Генотип *C/T* по гену

Таблица 1

Частота различных генотипов гена транскрипционного фактора 7 подобного фактору 2 (*TCF7L2*) у гериатрических пациентов с ИБС

Группа пациентов	Частота ($M\pm m\%$) генотипов гена <i>TCF7L2</i>			
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	Итого
60–74 года	82,9±5,9* ($n=39$)	14,6±14,1 ($n=7$)	2,1 ($n=1$)	100 ($n=47$)
75–89 лет	72,5±7,3* ($n=37$)	21,5±13,0 ($n=11$)	6 ($n=3$)	100 ($n=51$)
Всего, $n=98$	77,6±4,7* ($n=76$)	18,4 ±9,4 ($n=18$)	4 ($n=4$)	100 ($n=98$)

* Достоверно при $T\geq 2$

Таблица 2

Уровень глюкозы натощак в сыворотке крови у гериатрических пациентов с ИБС и различными генотипами по гену *TCF7L2*

Группа пациентов	Уровень глюкозы натощак, $M\pm m$ (ммоль/л)		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>
60–74 года, $n=47$	5,59±0,24 ($n=39$)	5,56±1,01 ($n=7$)	5,20 ($n=1$)
75–89 лет, $n=51$	5,42±0,38 ($n=37$)	5,04±0,35 ($n=11$)	4,90±1,97 ($n=3$)
Всего, $n=98$	5,51±0,22 ($n=76$)	5,24±0,40 ($n=18$)	4,98±1,06 ($n=4$)

Таблица 3

Уровень ЛПВП в сыворотке крови у гериатрических пациентов с ИБС и различными генотипами по гену *TCF7L2*

Группа пациентов	ЛПВП, $M\pm m$ (ммоль/л)		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>
55–74 года, $n=40$	1,19±0,08 ($n=32$)	1,37±0,32 ($n=7$)	2,04 ($n=1$)
75–89 лет, $n=45$	1,14±0,10 ($n=32$)	1,35±0,35 ($n=10$)	1,10±0,43 ($n=3$)
Всего, $n=85$	1,16±0,06 ($n=64$)	1,36±0,22 ($n=17$)	1,34±0,78 ($n=4$)

TCF7L2 определяли у $33,3 \pm 21,1\%$ пожилых больных с выраженным стенозом коронарных артерий и у $20,8 \pm 20,3\%$ — старческого возраста. Генотип *T/T* по гену *TCF7L2* определяли у $12,5\%$ больных старческого возраста с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий. Из 11 пожилых и старых пациентов, не имевших выраженных стенозов коронарных артерий, генотип *C/C* по гену *TCF7L2* выявляли также достоверно ($T > 2$) чаще, чем генотип *C/T* по гену *TCF7L2* ($81,8 \pm 13,6$ против $18,2 \pm 38,6\%$).

Эхо-КГ было проведено у 51 из 98 обследованных нами гериатрических пациентов, при этом зоны гипокинезии миокарда были выявлены у $41,2 \pm 6,9\%$ ($n=21$). У таких пациентов статистически достоверно ($T > 2$) чаще выявляли генотип *C/C* по гену *TCF7L2*, составлявший $61,9 \pm 14\%$ ($n=13$) против $38,1 \pm 1,3\%$ ($n=8$) у больных с генотипом *C/T*. Не было выявлено гериатрических больных с гипокинезией миокарда и генотипом *T/T* по гену *TCF7L2*.

Из 98 обследуемых нами больных, ОНМК отмечали у $14,1 \pm 9,8\%$ ($n=12$), при этом генотип *C/T* по гену *TCF7L2* выявляли у $10,1 \pm 10\%$ ($n=10$), генотип *C/T* — у 2% , больных с генотипом *T/T* по гену *TCF7L2* выявлено не было.

Жировое перерождение печени было выявлено у $69,7 \pm 4,6\%$ ($n=69$), при этом вне зависимости от возрастной категории у гериатрических пациентов с ИБС и жировым перерождением печени (табл. 5) достоверно ($T > 2$) часто регистрировали генотип *C/C* по гену *TCF7L2* ($56,7 \pm 6,6$ про-

тив $11,1 \pm 9,9\%$ и 2% больных с генотипами *C/T* и *T/T*, соответственно).

У гериатрических больных ИБС, но без жирового перерождения печени генотип *C/C* по гену *TCF7L2* выявляли в $70 \pm 10,3\%$ (против $23,3 \pm 17,3$ и $6,7\%$ больных с генотипом *C/T* и *T/T*, соответственно).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гериатрические пациенты с ИБС, но без выраженных метаболических проблем, декомпенсированных заболеваний и состояний в подавляющем большинстве случаев имели благоприятный гомозиготный генотип *C/C* по гену *TCF7L2* ($77,8 \pm 4,7\%$). Кроме того, обследуемые нами пациенты имели благоприятные средние уровни ЛПВП (не ниже 1 ммоль/л), что является хорошим прогностическим признаком, поскольку было показано [8], что повышенные уровни общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов не ассоциируются с достоверным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин старше 60 лет, перенесших в прошлом острый инфаркт миокарда. Для таких пациентов основными факторами, достоверно увеличивающими риск смерти от сердечно-сосудистых причин, были сниженные концентрации ЛПВП менее $0,6$ ммоль/л, отношение АПОВ/ АПОА1 более $0,7$.

Несмотря на то, что избыточную массу тела наблюдали у $43,4 \pm 5\%$ обследованных нами гериатрических больных ИБС, аллель риска *T* генотипов *C/T* и *T/T* по гену *TCF7L2* отмечали реже ($22,2 \pm 9,1\%$ случаев).

Таблица 4

Количество больных с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий и различными генотипами по гену *TCF7L2*

Группа пациентов	Количество больных, $M \pm m$ (%)			
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	Итого
60–74 года	$67,7 \pm 14,1$ ($n=12$)	$33,3 \pm 21,1$ ($n=6$)	0	100 ($n=18$)
75–89 лет	$66,7 \pm 12,3$ ($n=16$)	$20,8 \pm 20,3$ ($n=5$)	$12,5$ ($n=3$)	100 ($n=24$)
Всего, $n=42$	$66,7 \pm 9,1$ ($n=28$)	$26,2 \pm 13,8$ ($n=11$)	$7,1$ ($n=3$)	100 ($n=42$)

Таблица 5

Частота жирового перерождения печени у гериатрических пациентов с ИБС и различными генотипами по гену *TCF7L2*

Группа пациентов	Частота жирового перерождения печени, $M \pm m$ %			
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	Итого
55–74 года	$82,3 \pm 6,6$ ($n=28$)	$17,7 \pm 17,1$ ($n=6$)	0 ($n=0$)	100 ($n=34$)
75–89 лет	$80,0 \pm 7,7$ ($n=28$)	$14,3 \pm 17,5$ ($n=5$)	$5,7 \pm 23,2$ ($n=2$)	100 ($n=35$)
Всего, $n=69$	$69,7 \pm 4,6\%$ ($n=56$)	$11,1 \pm 9,9$ ($n=11$)	$2,0 \pm 14,0$ ($n=2$)	100 ($n=69$)

У значительного количества ($79,2 \pm 5,6\%$) обследованных нами больных было выявлено гемодинамически значимое сужение коронарных сосудов, при этом зоны гипокинезии миокарда, являющиеся следствием пораженного миокарда, отмечали у $41,2 \pm 6,9\%$ больных. Кроме того, у больных с тяжелым течением атеросклероза нередко возникают кардиоцеребральные варианты течения атеросклеротического поражения. В обследуемой нами группе гериатрических больных ИБС и с гемодинамически значимым сужением коронарных артерий, ОНМК возникало в $14,1 \pm 9,8\%$ случаев. Кажущееся несоответствие может быть следствием неосложненного течения атеросклеротического процесса, при котором длительно текущий атеросклеротический процесс, захватывая все новые площади поражения, не приводит к развитию сосудистых катастроф [13]. Коллатеральное кровообращение компенсирует непрерывно снижающую перфузию в тканях, поэтому очагов ишемии не возникает. Бляшки, которые возникают при этом варианте течения атеросклероза, не имеют тенденции к разрыву фиброзной оболочки, поэтому не создается условий для появления тромба на поверхности бляшки. Такой вариант прогрессирования атеросклеротического поражения артерий обычно не приводит к развитию острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта. При осложненном течении атеросклероза на поверхности атеросклеротической бляшки образуется трещина, тромб, при этом содержимое ядра бляшки индуцирует цитокиновый каскад, способный вызвать острый инфаркт миокарда, фатальные нарушения ритма сердца. Появление ишемизированного участка ткани становится возможным из-за отсутствия или недостаточного развития коллатерального кровообращения.

Заключение

Таким образом, благоприятный гомозиготный генотип *C/C* по гену *TCF7L2* достоверно чаще ($77,8 \pm 4,7\%$) выявляли у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, но без выраженных метаболических проблем, декомпенсированных заболеваний и состояний, причем указанный генотип соответствующего гена отмечали вне зависимости от возрастной группы, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, таких как перенесенные в прошлом поражения миокарда, ОНМК и жировое перерождение печени. Носительство аллели риска *T* (суммарно *C/T* и *T/T*) гена *TCF7L2* выявля-

ли у $22,2 \pm 9,1\%$. Это свидетельствует о том, что почти у каждого пятого гериатрического больного ИБС имеется предрасположенность к развитию метаболического синдрома с соответствующими сопутствующими заболеваниями [7], а следовательно, и к сокращению срока жизни пациента [4].

Литература

1. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Новые генетические и эпигенетические подходы в геронтологии // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 247–256.
2. Бацков С. С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии: диагностические, дифференциально-диагностические возможности. СПб.: ВМА, 1998.
3. Вишняков Н.И., Миняев В.А., Алексеева Л.А. и др. Основные методы статистического исследования: Метод. указания. СПб.: Изд-во НИИХ СПб ГУ, 2000.
4. Глебова М.А. Анализ полиморфизма гена *TCF7L2* в различных популяционных выборках Северо-Западного региона России: Выпускная квалификационная работа бакалавра. СПб., 2010.
5. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Мед. генетика. 2007. Т. 6. № 4(58). С. 17–30.
6. Глотов О.С., Глотов А.С., Тарасенко О.А. и др. Исследование функционально-значимого полиморфизма *ACE*, *AGTR1*, *ENOS*, *MTHFR*, *MTRR* и *APOE* генов в популяции Северо-Западного региона России // Экологическая генетика. 2004. Вып. 3. С. 32–35.
7. Махрова И.А., Глотов О.С., Глебова М.А. и др. Эффективность применения метформина при ожирении и метаболическом синдроме у детей и подростков в зависимости от полиморфизма гена *TCF7L2* // Мед. генетика. 2012. Т. 11. № 4(118). С. 29–35.
8. Танцырева И.В. Вклад «традиционных» и «новых» факторов риска в прогнозирование выживаемости у мужчин с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. докт. мед. наук. Тюмень, 2010.
9. Agalliu I., Suuriniemi M., Prokunina-Olsson L. Evaluation of a variant in the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene and prostate cancer risk in a population-based study // Prostate. 2008. Vol. 68 (Suppl. 7). P. 740–747.
10. B., Shanmugam K. S., Hemminki K. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) variant is associated with familial breast cancer risk: a case-control study // BMC. Cancer. 2006. Vol. 17 (Suppl. 6). P. 268.
11. Grant S. F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes // Nat. Genet. 2006. Vol. 38- P. 320–323.
12. Humphries S.E., Gable D., Cooper J.A. Common variants in the *TCF7L2* gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women // J. molec. Med. 2006. Vol. 84. P. 1–10.
13. Kiechl S., Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I and Part II // Atheroscl. thromb. vasc. Biol. 1999. Vol. 19. P. 1484–1498.
14. Munoz J., Lok K.H., Gower B.A. Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 3630–3634.
15. Tarkovskaya I.V., Glotov O.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Analysis of UCP, PPAR, AND PGC-1 gene polymorphism in elderly people from the Northwest region of Russia // Rus. J. Gen.: Applied Res. 2012. Т. 2. № 5. С. 390–397.
16. Walley A.J., Blakemore A.I., Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health // Hum. Mol. Genet. 2006. Vol. 15 (Suppl. 2). P. R124–130.

L. P. Khoroshinina^{1,2}, *L. V. Tureva*¹, *O. S. Glotov*^{3,4}, *I. V. Polyakova*^{3,4}, *V. S. Baranov*^{3,4}

FREQUENCY OF SOME DISEASES AND CONDITIONS IN GERIATRIC PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND VARIOUS GENOTYPES OF A GENE TRANSCRIPTION FACTOR 7 SIMILAR TO A FACTOR 2

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevsky pr., St. Petersburg 191015; e-mail: solt54@mail.ru; ²Federal Almazov Medical Research Centre, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341;

³D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology of RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; ⁴Saint-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

In 2009–2010, 98 patients diagnosed with the coronary heart disease, but without the expressed metabolic violations, decompensated conditions and diseases were surveyed. Patients of 60–90 years were divided by age into two groups: younger than 75 years — 47 people; 75 years and older — 51; there were 41 women and 57 men; the ratio between women and men was 1:1,4; average age was 76,0±1,3 years. The average age of women was 76,0±1,8 years, men — 76,1±2,0 years. 96,0±2,0% of geriatric patients with CHD complained of steno-cardiac pains in pre-cardiac area; the excess mass of a body was observed in 43,4±5,0% of geriatric patients with CHD, acute myocardial infarction in the anamnesis was noted in 52,5±6,9% ($n=52$); hypertensive illness had 98,0±1,4% ($n=97$). Patients had the favorable average levels of lipoproteins of high density (not lower than 1 mmol/l). A significant number (79,2±5,6%) of patients had hemodynamically significant narrowing of coronary vessels (75% and more), while the area of myocardial hypokinesia was observed in 41,2±6,9% of patients, sharp violation of brain blood circulation was noted in 14,1±9,8%. Wild type homozygous genotype of *TCF7L2* gene was detected significantly more often (77,6±4,7%) in patients of advanced and senile age with CHD, regardless of age group, existence of accompanying diseases and conditions, such as previous myocardial damage, acute disorders of cerebral circulation and fatty degeneration of the liver. However allele of risk *T* (totally *C/T* and *T/T*) of *TCF7L2* gene came to light in 22,4±9,1% of geriatric patients with CHD, that contributes to development of a metabolic syndrome in such patients and reduces term of their life.

Key words: *geriatric patients, people of advanced and senile age, coronary heart disease, allele of risk, TCF7L2 gene*

В. Н. Федоренко^{1,2}, Е. А. Абрамов³, С. Ю. Бартош-Зелёная⁴, Т. В. Найденов⁴

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; ³ Холмская центральная районная больница, 694620 Россия, Сахалинская обл., Холмск, ул. Советская, 108; ⁴ Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В статье обсуждается проблема структурно-функциональных изменений экстра- и интракраниальных артерий у больных пожилого возраста разных этнических групп с ИБС перед предстоящим коронарографическим исследованием и планируемым оперативным вмешательством. Обследованы 120 пациентов пожилого возраста с ИБС, из них 50 — корейской национальности и 70 — славянской этнической принадлежности. Средние значения толщины комплекса интима-медиа правой и левой общей сонной артерии у больных южно-азиатской группы были достоверно ниже, чем у пациентов славянской этнической принадлежности. У пациентов пожилого возраста с ИБС нарушения мозговой циркуляции были обусловлены атеросклеротическим поражением экстракраниальных сосудов и локальным нарушением гемодинамики в зоне их патологической извитости. У больных пожилого возраста корейской этнической принадлежности с ИБС отмечали более выраженные признаки стенозирования и деформации магистральных артерий шеи, а также снижение коллатерального резерва мозгового кровообращения.

Ключевые слова: *пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, дуплексное сканирование, экстра- и интракраниальные артерии, атеросклеротический стеноз, патологическая извитость, резерв мозгового кровообращения*

В настоящее время существуют хорошо известные различия мультифокального атеросклероза в разных этнических группах [8]. Выходцы из Южной Азии в Великобритании имеют более высокую смертность от ИБС, чем европейцы, в то же время афроамериканцы имеют более высокую смертность от ОНМК в сравнении с белым населением [13]. При анализе результатов эпидемиологических исследований, проведенных в странах Южной Азии, обращают на себя внимание две особенности: во-первых, половые различия в сте-

пени риска развития ИБС выражены в меньшей степени, чем среди европейцев; во-вторых, смертность среди южноазиатских мужчин и женщин составляет 1,5 % от всего населения. Отмечено, что данная тенденция не снижается на протяжении нескольких десятилетий [7]. По данным различных исследований, сочетанное поражение коронарного русла и магистральных артерий встречается в 25–87 % случаев [4, 6]. При сопоставлении данных цветового дуплексного сканирования с морфологическими исследованиями при нарушениях мозгового кровообращения, было установлено, что наиболее «эмболоопасными» являются эхо-негативные («мягкие») и гетерогенные атеросклеротические бляшки [14]. Очевидно, что существует значительная неоднородность факторов риска в популяции южноазиатских этнических групп. Это может повлиять на любые выводы, связанные с хроническими сосудистыми заболеваниями и этнической принадлежностью. Актуальностью данной работы явилось представление анализа полученных данных о состоянии экстра- и интракраниального кровотока у больных разных этнических групп с ИБС, с акцентом на мигрантов Южной Азии 2–3-го поколения, так как эта диаспора занимает второе место по численности населения Сахалинской области после славян.

Цель исследования — оценка состояния экстра- и интракраниальных артерий у больных пожилого возраста разных этнических групп с ИБС методом дуплексного сканирования перед предстоящим коронарографическим исследованием и планируемым оперативным вмешательством.

Материалы и методы

В исследование были включены 120 пациентов пожилого возраста с ИБС, из них 50 — корейской национальности (средний возраст — $62,5 \pm 1,03$ года) и 70 — славянской этнической принадлежности (средний возраст — $63,2 \pm 1,1$ года). Продолжительность анамнеза ИБС варьировала от нескольких дней до 18 лет и составляла в среднем $14 \pm 1,3$ года. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, достоверно не различался в обеих группах ($62,1 \pm 1,4$ и $63,2 \pm 0,9$ года, соответственно, $p > 0,05$). Гипертоническая болезнь II—III стадии была выявлена у 89 % обследованных южноазиатской группы и 81 % славян. Показатель ИМТ у пациентов славянской этнической принадлежности согласно антропометрическим индексам составил $31,9 \pm 0,71$ кг/м² и достоверно отличался от показателя у больных корейской национальности ($27,8 \pm 0,66$ кг/м², $p < 0,001$). Славяне также имели более высокие достоверные показатели абдоминального ожирения — окружность талии $109,33 \pm 1,21$ и $99,15 \pm 1,72$ см, соответственно, $p < 0,001$. Преходящие нарушения мозгового кровообращения в прошлом были у 14 %, хроническая ишемия мозга — у 9 %, шейный остеохондроз — у 18 % пациентов корейской этнической принадлежности и у 12; 7 и 14 % славян, соответственно. Атерогенная дислипидемия разной степени выраженности была диагностирована у 81 % корейцев и 90 % славян. Пациенты корейской этнической принадлежности с ИБС по сравнению со славянами имели достоверно более низкий уровень ЛПВП ($1,02 \pm 0,04$ и $1,15 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$) и высокий уровень триглицеридов ($2,12 \pm 0,05$ и $1,91 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$).

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводили два независимых исследователя на ультразвуковых сканерах «Acuson X-300» (США), оснащенных функцией цветового и энергетического картирования кровотока и электронным линейным датчиком с частотой 7,5 МГц, а также конвексным датчиком 3,0–5,0 МГц. Сужение просвета определяют в области устья внутренней сонной артерии (ВСА) за счет неоднородной пролонгированной атеросклеротической бляшки на передней и задней стенках сосуда. Степень стенозирования рассчитана как разность диаметров неизмененного и остаточного просвета ВСА и выражена в процентах. Были обследованы общая сонная артерия (ОСА), ВСА и наружная сонная

артерия (НСА) в экстракраниальных сегментах. Проводили оценку анатомии сонных артерий, состояния просвета, количественных и качественных показателей кровотока по данным спектрального анализа кривой доплеровского сдвига частот; наличия, количества, локализации и структурных характеристик атеросклеротических бляшек в ОСА, ее бифуркации, внутренней и наружной сонных артериях — на участках, доступных визуализации. В продольном сечении на задней стенке сосуда измеряли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) — на уровне бифуркации ОСА, на расстоянии, соответственно, 1 и 2 см от нее в проксимальном направлении. Значение КИМ рассчитывали как расстояние между двумя линиями раздела сред — от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [12]. При наличии бляшки в зоне измерений оценку КИМ производили на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки. Для оценки цереброваскулярной реактивности применяли пробы с гипер- и гипоксической нагрузкой, а также тест с компрессией ОСА и последующей оценкой изменения пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных.

Результаты и обсуждение

Толщина КИМ правой и левой ОСА была определена у 120 пациентов пожилого возраста с ИБС. Средние значения толщины КИМ правой и левой ОСА у больных корейской этнической принадлежности были достоверно ниже — $1,02 \pm 0,01$ и $1,07 \pm 0,02$ мм, чем у пациентов славянской национальности — $1,13 \pm 0,02$ и $1,23 \pm 0,01$ мм, соответственно, $p < 0,001$. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, показавших, что у европейцев средняя максимальная толщина КИМ достоверно больше, чем у выходцев из Южной Азии [9, 15]. Однако корейцы имели более низкую частоту встречаемости периферического атеросклероза, чем европейцы, в то время как КИМ ОСА не отличался между этническими группами [10].

Варианты атеросклеротических изменений экстракраниальных артерий у больных пожилого

возраста разных этнических групп с ИБС представлены в табл. 1. Атеросклеротическое поражение ОСА со стенозированием просвета сосуда менее 30 % выявлено у 39,2 % больных корейской принадлежности и у 51,1 % славянской этнической принадлежности. Стенозирование ОСА до 50 % — у 18,5 % больных азиатов и у 13,3 % славян. Стенозирование ОСА 50–69 % — у 26,7 % больных южноазиатской группы и у 15,1 % славян. Стенотическое поражение ВСА до 30 % выявлялось у 45,5 % пациентов корейской национальности и у 37,1 % больных славянской этнической принадлежности. Атеросклеротические бляшки в устье ВСА, стенозирующие просвет сосуда от 30 до 49 %, были обнаружены у 40,9 % больных корейской этнической принадлежности с ИБС и у 27,4 % пациентов-славян с ИБС. Стенозирование ВСА в пределах 50–69 % выявлено у 9,1 % корейцев и у 3,6 % славян.

Атеросклеротическое поражение в брахиоцефальном стволе и в правой подключичной артерии было констатировано у 15,7 % больных корейской национальности и у 13,3 % больных славянской этнической принадлежности. Умеренно выраженную S- и C-образную извитость хода сонных артерий (под углом 45–89°), с одной стороны, визуализировали у 46,9 % пациентов корейской этнической принадлежности и у 37,1 % больных славян с ИБС. S-образная извитость под углом 45–89° сонных артерий с обеих сторон была обнаружена у 32,1 % пациентов пожилого возраста южноазиатской группы и 19,3 % пациентов славянской этнической принадлежности с ИБС. Петлеобразная извитость ВСА под углом 90–120° была выявлена у 27,7 % больных корейцев и у 15,5 % славян с ИБС. Умеренно выраженную C- и S-образную

извитость хода позвоночной артерии (ПА) в 1-м сегменте визуализировали у 17 % больных корейской национальности и у 10 % славян с ИБС, причем чаще среди женщин корейской национальности. Дистопия входа правой ПА в костный канал шейного отдела позвоночника была обнаружена у 15 % корейцев и 12 % славян, а одновременно левой и правой ПА — у 6 и 2 %, соответственно. Гипоплазия ПА чаще встречалась у лиц корейской этнической принадлежности (10,1 %), чем у славян (6,3 %).

Данные о частоте встречаемости деформаций в сонных и позвоночных артериях у пациентов разных этнических групп с ИБС представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что деформацию брахиоцефальных артерий чаще регистрировали у больных корейской этнической принадлежности. Результаты нашего исследования согласуются с данными авторов, показавших, что у 16–26 % больных ИБС и артериальной гипертензией имеет место наличие извитостей в сонных и позвоночных артериях, а артериальная гипертензия имеет более сильную ассоциацию с ИБС и ишемическим инсультом [2]. Одним из наиболее характерных проявлений гипертонической полимакроангиопатии служат деформации сосудов в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий. Сосудистые деформации отражают не только компенсаторные, но и морфологические изменения, которые, в свою очередь, приводят к изменению гемодинамики. Деформации в бассейне сонных и подключичных артерий у больных пожилого возраста с ИБС наблюдали чаще, чем в позвоночных (45 против 29 %, $p=0,03$). Это обусловлено более выраженной гемодинамической нагрузкой, связанной с по-

Таблица 1

Атеросклеротические изменения экстракраниальных артерий у больных пожилого возраста разных этнических групп с ИБС

Уровень и степень стенозирования	Количество корейцев с ИБС, %	Количество славян с ИБС, %	Статистическая значимость, p^*
ОСА, <30 %	39,2	51,1	Не значимо
ОСА, 30–49 %	18,5	13,3	Не значимо
ОСА, 50–69 %	26,7	15,1	0,04
ВСА, <30 %	45,5	37,1	Не значимо
ВСА, 30–49 %	40,9	27,4	0,04
ВСА, 50–69 %	9,1	3,6	0,03
Подключичная артерия и брахиоцефальный ствол	15,7	13,3	Не значимо

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия при $p>0,05$ считали статистически незначимыми

Частота встречаемости деформаций экстракраниальных артерий у больных пожилого возраста разных этнических групп с ИБС

Артерия	Вид деформации	Количество корейцев с ИБС, %	Количество славян с ИБС, %	Статистическая значимость, <i>p</i>
ОСА	S- и C- образная (45–89°)	46,9	37,1	0,05
Правая и левая ОСА	S-образная (45–89°)	32,1	19,3	0,03
ВСА	Петлеобразная (90–120°)	27,7	15,5	0,04
ПА	Дистопия входа в костный канал	15	12	Не значимо
Правая и левая ПА	Дистопия входа в костный канал	6	2	0,01
ПА, 1-й сегмент	C- и S-извитость (45–89°)	17	10	0,04
ПА, 1-й сегмент	Петлеобразная (90–120°)	4	3	Не значимо
ПА	Гипоплазия	10,1	6,3	0,04

вышением внутрисосудового давления и увеличением объемного кровотока в бассейне сонных артерий [3].

Необходимо отметить, что в области деформаций у всех обследованных больных ИБС определяли локальные гемодинамические нарушения, сопровождавшиеся изменением скоростных и спектральных характеристик кровотока той или иной степени, в виде деформации огибающей доплеровского спектра, отсутствия или малой выраженности спектрального окна, изменением систолической, диастолической и средней составляющих. Спектр кровотока в области извитости характеризуется увеличением пиковой систолической скорости, отсутствием спектрального окна, а также уплощением огибающей спектра.

По нашим данным, петлеобразные извитости и дистопия входа ПА в костный канал, а также гипоплазия ПА чаще были у пациентов корейской этнической принадлежности (см. табл. 2), что, возможно, связано с большей частотой встречаемости и большей степенью выраженности гипертонической болезни и шейного остеохондроза среди больных южноазиатской группы. В зонах извитости сосудов регистрировали турбулентный кровоток, а максимальная систолическая скорость тока крови возрастала по отношению к проксимальному сегменту сосуда в среднем в 1,5–2 раза. Следует отметить, что изменения систолической скорости кровотока зависели от вида и степени выраженности деформации: при C- и S-извитости увеличение линейной скорости кровотока было в среднем на 30% меньше, чем при петлеобразной извитости. По данным спектрального анализа кровотока, в зоне петлеобразной извитости наблюдали наибольшую дезорганизацию кровотока. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в зоне пет-

леобразной извитости гемодинамического барьера, который при определенных условиях, увеличивающих гемодинамическую нагрузку, может способствовать снижению объемного кровотока в сосуде.

При сопоставлении анамнестических данных с результатами обследования было отмечено, что у 14% пациентов пожилого возраста корейской этнической принадлежности с ИБС и у 9% больных славянской группы, имевших патологическую деформацию экстракраниальных сосудов, ранее отмечали транзиторные нарушения мозгового кровообращения. Клинические проявления хронической ишемии мозга чаще встречали в группе корейцев с ИБС (12%), чем у славян (7%).

При анализе результатов оценки цереброваскулярной реактивности у 63% больных пожилого возраста с ИБС обеих групп было выявлено ее снижение, чаще умеренное (54%), реже — выраженное (7%), в большинстве случаев (88%) — за счет снижения резерва вазодилатации. Все пациенты, отмечавшие наличие транзиторных ишемических атак в анамнезе, имели сниженную цереброваскулярную реактивность, что совпадает с данными других исследований [11]. У 36% пациентов пожилого возраста показатели реактивности не были изменены, транзиторные ишемические атаки в анамнезе у них не регистрировали. Следовательно, снижение резервов сосудистой реактивности может ассоциироваться с повышенным риском ишемических событий в церебральном бассейне.

Одним из важных факторов, влияющих на прогноз цереброваскулярных осложнений у пожилых пациентов при ИБС и артериальной гипертензии, является функциональное состояние механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. У обследованных больных пожилого возраста с ИБС

анализ результатов проб с компрессией ОСА выявил снижение функционального резерва мозгового кровообращения у 93 % пациентов с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. У больных корейской и славянской этнической принадлежности после компрессионной пробы снижение пиковой систолической скорости кровотока в одноименной средней мозговой артерии составило 45 и 36 %, соответственно. Снижение систолической скорости кровотока до 45 % у больных корейской группы с ИБС ассоциировалось с увеличением степени риска развития нарушения мозгового кровообращения. Более низкие значения цереброваскулярной реактивности были получены у больных пожилого возраста с атеросклеротическими стенозами и/или деформациями экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и ремоделированием левого желудочка, что согласуется с литературными данными [1, 5].

Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении чувствительности церебральных сосудов к метаболической регуляции и об ограничении компенсаторных возможностей к их расширению при снижении перфузионного давления. Нарушение цереброваскулярной реактивности у больных пожилого возраста с ИБС указывает на выраженные структурно-функциональные изменения в интракраниальных артериях, снижение резервных возможностей мозгового кровотока, что увеличивает риск развития церебральных осложнений.

Выводы

Более чем у 50 % пациентов пожилого возраста с ИБС при исследовании методом дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий в виде утолщения комплекса интима-медиа или формирования стенозирующих атеросклеротических бляшек. Причем у больных пожилого возраста южноазиатской группы с ИБС средние значения толщины комплекса интима-медиа правой и левой общих сонных артерий были достоверно ниже, чем у пациентов славянской этнической принадлежности.

Нарушение мозговой циркуляции в обеих группах было обусловлено атеросклеротическим поражением экстракраниальных сосудов и локальным нарушением гемодинамики в зоне их патологической извитости. У больных пожилого возраста корейской этнической принадлежности с ИБС отмечали более выраженные признаки стенозирования

и деформации магистральных артерий шеи, а также снижение коллатерального резерва мозгового кровообращения.

С учетом риска развития церебральных осложнений у пациентов пожилого возраста с ИБС, перед коронароангиографией и реваскуляризацией миокарда обосновано исследование экстра- и интракраниальных артерий с помощью дуплексного сканирования.

Литература

1. Амчелавский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 7. С. 43–56.
2. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г., Скворцова В.И. Эндovasкулярная коррекция при атеросклеротических поражениях артерий дуги аорты // Consilium medicum. 2011. № 2. С. 6–14.
3. Мельникова Л.В., Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф. Структурно-функциональные изменения стенки общих сонных и плечевых артерий при гипертонической и ишемической болезни сердца // Кардиология. 2009. № 9. С. 17–20.
4. Морошкин В.С., Моисеева О.М., Панов А.В. и др. Состояние экстра- и интракраниального кровотока у больных ишемической болезнью сердца // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 2. С. 153–157.
5. Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз сонных артерий и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Клини. фармакол. и тер. 2011. № 5. С. 79–82.
6. Шаврин А.П., Хомаева Я.Б., Головской Б.В. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого воспаления и уровня артериального давления // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 3. С. 229–235.
7. Ahn S., Park Y.J., Min S.I. et al. High prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with coronary or cerebrovascular disease // J. Korean Med. Sci. 2012. Vol. 6. P. 625–629.
8. Bennett P.C., Gill P.S., Silverman S. et al. Ethnic differences in common carotid intima-media thickness, and the relationship to cardiovascular risk factors and peripheral arterial disease: the Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study // QJM. 2011. Vol. 104(3). P. 245–254.
9. Bennett P.C., Silverman S., Gill P.S. et al. Ethnicity and peripheral artery disease // QJM. 2009. Vol. 102. P. 3–16.
10. Chaturvedi N., Coady E., Mayet J. et al. Indian Asian men have less peripheral arterial disease than European men for equivalent levels of coronary disease // Atherosclerosis. 2007. Vol. 193. P. 204–212.
11. Johnston S.C., Albers G.W., Gorelick P.B. National Stroke Association recommendations for systems of care for transient ischemic attack // Ann. Neurol. 2011. Vol. 69(5). P. 872–877.
12. Peters S.A., Den Ruijter H.M., Grobbee D.E. et al. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial // Circulat. Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 1(6). P. 20–25.
13. Rabanal K.S., Lindman A.S., Selmer R.M., Aamodt G. Ethnic differences in risk factors and total risk of cardiovascular disease based on the Norwegian CONOR study // Europ. J. prevent. Cardiol. 2013. Vol. 20. P. 1013–1021.
14. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) // Cerebrovasc. Dis. 2007. Vol. 23. P. 75–80.
15. Yeo K.K., Li Z., Amsterdam E. Clinical characteristics and 30-day mortality among Caucasians, Hispanics, Asians, and African-Americans in the 2003 California coronary artery bypass graft surgery outcomes reporting program // Amer. J. Cardiol. 2007. Vol. 100. P. 59–63.

V. N. Fedorets^{1,2}, E. A. Abramov³, S. J. Bartosh-Zelenaya,⁴ T. V. Naiden⁴

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF EXTRA- AND INTRACRANIAL ARTERIES
IN ELDERLY PATIENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru; ² L. G. Sokolov Clinical Hospital № 122, 4 pr. Kultury, St. Petersburg 194291;

³ Kholmsk District Central Hospital, 108 ul. Sovetskaya, Kholmsk 694620, Sakhalinskaya obl.;

⁴ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: s.bartosh.spb@mail.ru

The present article discusses the problem of structural and functional changes in extra- and intracranial arteries in elderly patients with ischemic heart disease (CHD) belonging to different ethnic groups before the upcoming coronary arteriography research and planned operative intervention. We examined 120 elderly patients with ischemic heart disease, including 50 patients of Korean nationality and 70 patients of Slavic ethnicity. Average values of IMT of the right and left CCA patients of South Asian group were significantly lower than those of Slavic ethnicity. Elderly patients with CHD the violation of cerebral circulation were due to atherosclerotic lesions of the extracranial vessels and local hemodynamic disturbances in their area of pathological tortuosity. Korean ethnicity elderly patients with CHD were observed more pronounced signs of stenosis and deformation of the main arteries of the neck, as well as lower collateral reserve of cerebral circulation.

Key words: *elderly age, coronary heart disease, duplex scanning with colour Doppler, extra- and intracranial arteries, atherosclerotic stenosis, kinking, reserve of cerebral circulation*

*А. Н. Шишкевич^{1, 2}, В. Н. Кравчук¹, К. Л. Козлов^{1, 2}, И. Б. Олексюк^{1, 2},
С. С. Михайлов^{1, 2}, Г. Г. Хубулава¹*

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БИФУРКАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ № 2

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Интервенционные вмешательства при бифуркационном поражении коронарных артерий относятся к сложному виду эндоваскулярного лечения ИБС, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Постоянно появляются новые варианты бифуркационных стентов коронарных артерий. В этом обзоре изложены виды, особенности и недостатки представленных бифуркационных конструкций. Хотя в Российской Федерации бифуркационные стенты имплантируют крайне редко, их применение может существенно упростить и ускорить интервенционное вмешательство вместе с уменьшением количества пери- и послеоперационных осложнений, что особенно актуально для пациентов старшей возрастной категории.

Ключевые слова: бифуркационные стенты, коронарные артерии, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

Стентирование бифуркационных поражений коронарных артерий характеризуется как сложный вид эндоваскулярного лечения ИБС, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Идеальным вариантом восстановления проходимости венечных артерий может быть создание оптимального кровотока по всем ветвям бифуркации, с минимальным слоем металлонасыщенности на участке атеросклеротического поражения [1, 2]. У пожилых пациентов, имеющих часто выраженный кальциноз и извитость артерий сердца, сопутствующую патологию, включая ХПН, время эндоваскулярного вмешательства и количество контрастного вещества ограничено. Решением этой проблемы может быть применение бифуркационных конструкций.

Для упрощения стентирования бифуркационных поражений компании продолжают создавать все новые и новые варианты бифуркационных стентов. В *таблице* представлены существующие конструкции для интервенционного лечения би-

фуркационного поражения коронарных артерий. В основном, это баллонорасширяемые стенты со стандартной системой доставки 6F.

Стенты имеют разную платформу и сделаны из разного материала (сталь, хром—кобальт, нитинол). Они могут быть покрыты лекарственным цитостатическим полимером, что стоит учитывать в лечении пациентов пожилого и старческого возраста. В основной группе бифуркационные стенты имплантируют в главную ветвь, имея при этом хороший доступ для боковой артерии [3, 6, 7]. К стентам, имплантируемым в главную ветвь на основе двух баллонов, относятся: Y-stent, Nile, Fronter, Twin-Rail, Petal [4, 5, 14, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29–31, 34]. Данные конструкции имплантируют с обязательным использованием двух проводников в основной и боковой ветвях. Стент SideKick можно имплантировать на одном проводнике, но при дополнительной постдилатации бокового рукава образуется хороший доступ во вторую ветвь [23, 30]. Stentys имеет такой же принцип, как и предыдущий, но он является саморасширяемым [33].

Следующая группа стентов — это Bioss, Biguard, Antares, SLK view с принципиально похожей идеей имплантации стента в основную ветвь. Они имеют крупную среднюю ячейку стента по окружности или локально, диаметр которой соотносится с просветом боковой ветви [8, 15, 18, 21, 25, 28, 30]. Просты в использовании, некоторые имеют лекарственное покрытие. Наличие крупной ячейки обеспечивает хороший доступ в боковой сосуд с возможностью имплантации стента.

Особенностью конструкции стента Bioss является наличие широких боковых ячеек и перепад диаметра проксимальной и дистальной части магистральной артерии. Предназначен он для прямого

Бифуркационные стенты

Производитель	Название стента	Материал стента	Система доставки стента	Наличие лекарственного покрытия	Размер гайд-катетера
<i>Баллонорасширяемые</i>					
«Medtronic»	Y-stent	Сплав кобальта	Система двойного баллона быстрой смены	Нет	7Fr
«Y-Med»	SideKick	Кобальт/хром	Система одного баллона быстрой смены	Нет	5Fr
«Guidant/Abbott»	Fronter	Нержавеющая сталь	Двойной баллон (с двойным просветом), MB RX and SB OTW	Нет	7Fr
	Pathfinder	Кобальт/хром	Двойной баллон (с двойным просветом), MB RX and SB OTW	Эверолимус	7Fr
«Invatec»	Twin-Rail	Нержавеющая сталь	Система двойного баллона быстрой смены	Нет	6Fr
«Minvasys»	Nile	Нержавеющая сталь	Система двойного баллона быстрой смены, два независимых катетера	Нет	6Fr
	Nile CroCo	Кобальт/хром	Система двойного баллона быстрой смены, два независимых катетера	Нет	6Fr
	Nile Pax	Кобальт/хром	Система двойного баллона быстрой смены, два независимых катетера	Паклитаксель	6Fr
«Boston Scientific»	Petal	Платина/хром	Система двойного баллона быстрой смены	Паклитаксель	7Fr
«Tryton Medical»	Tryton	Кобальт/хром	Система одного баллона быстрой смены	Нет	5Fr
«Trireme Medical Inc»	Antares	Нержавеющая сталь	Система одного баллона быстрой смены	Нет	6Fr
«Advanced Stent Technology»	SLK view	Нержавеющая сталь	Система одного OTW-баллона	Нет	8Fr
«Lepu Medical Ltd.»	Biguard	Нержавеющая сталь	Система одного баллона быстрой смены	Сиролимус	6Fr
«Balton»	Bioss	Нержавеющая сталь	Система одного баллона быстрой смены разного диаметра	Нет	5Fr
	Bioss expert	Нержавеющая сталь	Система одного баллона быстрой смены разного диаметра	Паклитаксель	5Fr
	Bioss Lim	Нержавеющая сталь	Система одного баллона быстрой смены разного диаметра	Сиролимус	5Fr
<i>Самораскрываемые</i>					
«Stentys»	Stentys	Нитинол	Система одного баллона быстрой смены	Паклитаксель	7Fr
«Biosensors/Devax»	Axxess	Нитинол	Система одного баллона быстрой смены	Биолимус А9	7Fr
«Cappella»	Sideguard	Нитинол	Система одного баллона быстрой смены	Нет	6Fr

стентирования магистральной артерии с сохранением свободного доступа к боковой ветви, если это необходимо. Кроме того, перепад диаметра в конструкции стента исключает неполное раскрытие его проксимальной части и перерастяжение дистальной стенки артерии. Но данная модель применима в одиночном использовании при поражениях типа 1:1:0 по A. Medina или в сочетании с обыкновенными стентами при поражении еще и боковой ветви.

Преимущества этой системы складываются из следующих факторов:

- простота позиционирования имплантации и, как следствие, уменьшение времени операции, снижение лучевой и контрастной нагрузки, что актуально у пожилых пациентов;
- разница диаметров проксимального и дистального участка стента, что предотвращает перерастяжение дистальной части магистрального сосуда (использование баллона Bottle);
- крупная ячейка в середине стента, что препятствует деформации карины бифуркации и закрытию устья боковой ветви;

• наличие либо отсутствие лекарственного покрытия стента (Паклитаксель либо Сиролимус).

Недостатки этого стента — наличие крупной ячейки, которая способствует выходу атероматозных масс в просвете магистрального сосуда напротив устья боковой ветви.

При создании бифуркационных стентов рассмотрен принцип стентирования боковой ветви и его устья, без значимого выступа в основной сосуд, что снижает возможность двойного слоя металла стентов (Tryton, Stentys). Стент Tryton дает возможность восстановления кровотока в боковом сосуде при не нарушенном кровотоке основной артерии [23, 24, 34]. Он, по сути, имеет крупную ячейку в середине конструкции, но дистальный конец его имплантируется в боковую ветвь. Также стент имеет перепад диаметров проксимального и дистального края. Завершая полное покрытие бифуркации, в магистральную ветвь имплантируют простой стент с любым лекарственным покрытием, напоминая технику «culotte». Преимущества этой конструкции позволяют адекватно сформировать бифуркацию коронарной артерии, избежать возможного остаточного стеноза в магистральном сосуде и перерастяжения боковой ветви. Среди недостатков, пожалуй, можно отметить наличие двойного слоя металла в проксимальной части главной ветви и, как следствие, более высокий риск рестеноза и тромбоза, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Стент Stentys, являясь самораскрываемым, создает хороший металлический каркас устья боковой ветви [12, 17, 18].

Можно также отметить новый самораскрываемый стент Axxess с лекарственным покрытием, который создан для формирования проксимальной нитиноловой воронки бифуркационного поражения [9]. Этот модифицированный стент имплантируют в проксимальную часть магистрального сосуда, причем дистальный диаметр стента оптимизируется под диаметры обеих ветвей. Далее в дистальные участки боковой и главной ветвей устанавливают обычные стенты, стараясь достичь минимального перекрытия ранее установленного эндопротеза [13, 32].

Перечисленные бифуркационные конструкции не внедрены в широкую клиническую практику в РФ. Они могут упростить интервенционные вмешательства при бифуркационных поражениях коронарных артерий, в том числе у пожилых людей, избегая сложные техники бифуркационного стентирования, а также снизить количество осложнений (ранних тромбозов стентов, дислокации

атероматозных масс и формирования остаточного стеноза, раннего рестеноза). К сожалению, эти стенты могут быть применены при любых бифуркационных поражениях, и при грамотном индивидуальном подходе к пациенту использование прежних методов коррекции будет целесообразнее.

Интервенционное вмешательство при бифуркационном поражении остается технически наиболее сложной процедурой в современной интервенционной кардиологии. Сложность проблемы определяется не только необходимостью высокой технической подготовки эндоваскулярного хирурга, но и целым рядом особенностей. К ним относятся большое число вариантов бифуркационного поражения, анатомические особенности самой бифуркации, выбор оптимальной методики стентирования, сопутствующая терапия и неопределенный прогноз, который напрямую зависит от всех перечисленных особенностей [10, 11].

Цель применения бифуркационных конструкций в лечении атеросклероза коронарных артерий — это восстановление оптимального артериального кровотока за меньшее время имплантации, с использованием небольшого количества контрастного вещества, при минимизации металлонасыщенности стентированной бифуркации. Таким образом, бифуркационные стенты позволяют снизить частоту интра- и послеоперационных осложнений, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженным атеросклерозом, а также уменьшить частоту повторных вмешательств.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2011 год. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2012.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2011.
3. Agostoni P., Verheye S. Novel self-expanding stent system for enhanced provisional bifurcation stenting: Examination by StentBoost and intravascular ultrasound // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009. Vol. 73. P. 481–487.
4. Albiero R. Invatec Twin-Rail Stent: design features and clinical updates. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); October 13, 2008; Washington, DC.
5. Blanco B.G.D., Brenot P., Royer T. et al. Clinical and Procedural Evaluation of the Nile Croco® Dedicated Stent for Bifurcation six-month clinical follow-up results of the Nile Croco registry // *Interv. Cardiol.* 2008. Vol. 3. P. 46–50.
6. Colombo A., Bramucci E., Sacca S. et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 71–78.

7. Colombo A., Moses J.W., Morice M.C. et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 1244–1249.
8. Costa R.A., Abizaid A. et al. Preliminary Results of the Novel TMI (TriReme Medical Inc.) Antares Side Branch Adaptive System (Antares SAS™ Stent) for the Treatment of De Novo Coronary Bifurcation Lesions—SCAI-ACCi2 Interventional E-Abstract 2900–123 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. B51.
9. Di Mario C. The Tirreme Sidebranch Access Study: Results from the TOP FIM Study. Paper presented at: Third Annual Left Main and Bifurcation Summit; June 5, 2009; New York.
10. Ferenc M., Gick M., Kienzle R. P. et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions // *Europ. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2859–2867.
11. Grube E. The BSC TAXUS Petal Sidebranch Access Stent: Results from the First Human Use Study. Paper presented at: the Third Annual Left Main and Bifurcation Summit; June 5, 2009; New York.
12. Grube E., Wijns W., Schofer J. et al. FIM Results of Cappella Sideguard™ for Treatment of Coronary Bifurcations. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); October 21, 2007; Washington, DC.
13. Hasegawa T., Ako J., Koo B.K. et al. Analysis of left main coronary artery bifurcation lesions treated with biolimus-eluting DEVAX AXCESS plus nitinol self-expanding stent: intravascular ultrasound results of the AXCENT trial // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009. Vol. 73. P. 34–41.
14. Hoffman S. Der Twin Rail Stent in der Behandlung der Bifurkationsstenose: Ein neuer Ausweg aus der Misere? Paper presented at: 72nd Annual Meeting of the German Cardiac Society in Mannheim; April 20–22, 2006 // *Clin. Res. Cardiol.* 2006. Vol. 95 (Suppl. 5).
15. Ikeno F., Kim Y.H., Luna J. et al. Acute and long-term outcomes of the novel side access (SLK-View) stent for bifurcation coronary lesions: a multicenter nonrandomized feasibility study // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006. Vol. 67. P. 198–206.
16. Johnson T.W., Kay I.P., Ormiston J.A. A novel paclitaxel-eluting dedicated bifurcation stent: a case report from the first human use Taxus Petal trial // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009. Vol. 73. P. 637–640.
17. Laborde J.C., Borenstein N., Behr L. et al. Stentys coronary bifurcation stent // *Eurointervention*. 2007. Vol. 3. P. 162–165.
18. Latib A., Colombo A., Sangiorgi G.M. Bifurcation stenting: current strategies and new devices // *Heart*. 2009. Vol. 95. P. 495–504.
19. Lefevre T.; on behalf of the Desire Investigators. *Invatec Twin Rail Bifurcation Stent*. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); 2005; Washington, DC.
20. Lefevre T., Ormiston J., Guagliumi G. et al. The Frontier stent registry: safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 592–598.
21. Leon M. Perspectives on dedicated bifurcation stent designs: needs assessment, classification of sub-categories, and lessons learned from 3D bench imaging. Paper presented at: Third Annual Left Main and Bifurcation Summit; June 5, 2009; New York.
22. Meredith I. The Medtronic YStent: design specifications and clinical trial results. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); September 21, 2009; San Francisco.
23. Moussa I.D., Colombo A. Tips and tricks in interventional therapy of coronary bifurcation lesions. 2010 by Informa Healthcare. London.
24. Onuma Y., Mulle R., Ramcharitar S. et al. Tryton I first-in-man (FIM) study: six month clinical and angiographic outcome, analysis with new quantitative coronary angiography dedicated for bifurcation lesions // *Eurointervention*. 2008. Vol. 3. P. 546–552.
25. Ormiston J.A. Advanced 3D Bench imaging to evaluate treatment approaches for bifurcation lesions: focus on dedicated bifurcation stents. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); Washington, DC; October 2008.
26. Ormiston J.A., Webster M., El-Jack S. et al. The AST petal dedicated bifurcation stent: first-in-human experience // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70. P. 335–340.
27. Rizik D.G. Abbott Pathfinder Stent: Transition to an everolimus-eluting platform and clinical plans. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); October 13, 2008; Washington, DC.
28. Solar R.J. The Y Med sideKick™ Stent Delivery System for the treatment of coronary bifurcation and ostial lesions. Paper presented at: Cardiovascular Revascularization Therapies (CRT); March 8, 2007; Washington, DC.
29. Steigen T.K., Maeng M., Wiseth R. et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study // *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 1955–1961.
30. Topol E.J. *Textbook of interventional cardiology*. 2008 by Saunders Elsevier. USA. 1286.
31. Van Geuns R. The Minvasys Nile Paclitaxel-Eluting Sidebranch Access Stent: Results from the BiPAX Study. Paper presented at: Third Annual Left Main and Bifurcation Summit; June 5, 2009; New York.
32. Verheye S., Agostoni P., Dubois C.L. et al. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 1031–1039.
33. Verheye S., Grube E., Ramcharitar S. et al. First-in-man (FIM) study of the Stentys bifurcation stent — 30 days results // *Eurointervention*. 2009. Vol. 4. P. 566–571.
34. Waksman R., Ormiston J.A. *Bifurcation stenting*. 2012 by Blackwell Publishing Ltd. UK.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 716–719

A.N. Shishkevich^{1,2}, V.N. Kravchuk¹, K.L. Kozlov^{1,2}, I.B. Oleksyuk^{1,2},
S.S. Mikhailov^{1,2}, G.G. Khubulava¹

ENDOVASCULAR TREATMENT OF BIFURCATION LESIONS OF THE CORONARY ARTERIES IN ELDERLY PATIENTS: A LITERATURE REVIEW № 2

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Intervention in bifurcation coronary arteries disease is complicated kind of endovascular treatment of coronary heart disease, especially in patients of elderly and senile age. Recently, in the practice of the operating surgeon there is a large choice of bifurcation coronary artery stents. This report contains the views, features and shortcomings of the presented bifurcation structures. Despite the fact that in the Russian Federation bifurcation stents are rarely implanted, their use can greatly simplify and accelerate interventional procedures, along with the decrease of peri- and postoperative complications.

Key words: bifurcation stents, coronary arteries, coronary heart disease, atherosclerosis

В. А. Крулевский

ВОЗРАСТНЫЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс, 190103 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154; e-mail: linkova@gerontology.ru

В статье приведены результаты собственных исследований по изучению возрастных клинико-морфологических особенностей хронического гастрита вирусной и бактериальной этиологии. Хронический гастрит при инфицировании вирусами Эпштейна–Барр у пожилых больных имеет клинико-морфологические отличия от хронического гастрита, ассоциированного с хеликобактериозом, заключающиеся в достоверно меньшей выраженности регенераторных изменений шеечного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, донного эпителия слизистой оболочки тела желудка, а также достоверно более редкой кишечной метаплазии в теле желудка и отсутствия фиброза стромы антрального отдела желудка.

Ключевые слова: пожилой возраст, хронический гастрит, вирус Эпштейна–Барр, *Helicobacter pylori*

В связи с увеличением продолжительности жизни и большим количеством случаев инфицирования, произошедших в среднем возрасте, увеличивается доля пожилых людей, имеющих герпетическую инфекцию. Вызываемые герпесвирусами заболевания входят не только в число наиболее распространенных, но и в число плохо контролируемых инфекций человека [3]. Характерно длительное сохранение герпесвирусов в организме в виде латентной инфекции, которая может активироваться при ослабленном иммунитете даже через десятки лет. Это обуславливает трудности диагностики и антивирусного лечения.

В настоящее время общепризнано, что главной причиной развития хронического гастрита является *Helicobacter pylori* (HP)-инфекция [1, 7]. Описаны также воспалительные поражения верхних отделов ЖКТ при инфицировании вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, *Herpes-zoster*, герпесвирусом 4-го типа — вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусами [4, 6]. Показано воздействие вирусов на неопластическую трансформацию в слизистой оболочке ЖКТ [7, 8]. В то же время,

патогенетические механизмы влияния герпесвирусов на слизистую оболочку желудка, морфологические и клинико-функциональные особенности хронического гастрита вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии во взаимосвязи с возрастными изменениями мало изучены.

Изучение возрастзависимых вариантов поражения слизистой оболочки желудка при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях будет способствовать оптимизации методов лечения людей пожилого возраста [5, 9]. Цель работы — характеристика клинико-морфологических особенностей хронического гастрита у лиц пожилого возраста, инфицированных HP и герпесвирусами.

Материалы и методы

Для выявления морфологических особенностей хронического гастрита различной этиологии — бактериальной (HP), вирусной (ВЭБ) и вирусно-бактериальной (HP+ВЭБ) — при исключении инфицирования другими вирусами герпетической группы обследованы биоптаты от четырех групп пациентов 38–70 лет: 1-я — пациенты с хроническим гастритом, у которых не выявлен ни HP, ни ВЭБ в слизистой оболочке желудка ($n=12$); 2-я — пациенты, имеющие морфологически верифицированный диагноз HP-неассоциированного хронического гастрита и антигены ВЭБ в слизистой оболочке желудка ($n=28$); 3-я — пациенты, имеющие хронический гастрит только хеликобактерной этиологии ($n=5$), 4-я — пациенты, имеющие морфологически верифицированный диагноз HP-ассоциированного хронического гастрита, у которых выявлялись еще и антигены ВЭБ ($n=14$) в слизистой оболочке желудка. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, в каждой группе пациенты трудоспособного и пожилого возраста были представлены в равной степени.

Для постановки диагноза были применены общеклинические методы исследования, фиброгастродуоденоскопия, проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностику *НР* проводили по методике Л.И. Аруина и соавт. [2]. Для проведения иммуногистохимических реакций из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 3 микрон, переносили на предметные стекла, покрытые *L*-полилизинном («Sigma»). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный протокол (АВС-метод).

Для выявления вирусных антигенов в качестве первых антител использовали поликлональные антитела к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа (производство «Дако»), моноклональные антитела к раннему антигену цитомегаловируса и моноклональные антитела к латентному мембранному протеину ВЭБ (производство «Novocastra», Великобритания). Для оценки апоптоза в качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела («Novocastra», *RTU-ρ53-DO7*, *RTU-bcl-2*, *RTU-Ki-67-MM1*, *1:25-CPP32 JHM62*). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применяли Novostain Universal Detection Kit («Novocastra», *NCL-RTU-D*). Докраску ядер осуществляли гематоксилином.

Экспрессию вирусных антигенов в слизистой оболочке оценивали по наличию светло- и темно-коричневых гранул в структурах слизистой оболочки желудка при микроскопическом исследовании в обычном световом микроскопе. Применяли полуколичественную шкалу оценки интенсивности (0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная). При этом поле зрения считали пригодным для данной оценки признака при наличии в нем не менее 60 % позитивно окрашенных клеток. Исследования проводили с положительным и отрицательным контролем. Оценку апоптоза и цитокенового статуса проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon). Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа «Nikon Eclipse 400» (ув. 320: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8), регистрировали цифровой цветной видеокамерой «Nikon DXM1200», смонтированной в тубус микроскопа, и передавали в компьютер Pentium-4. Данные были обработаны с применением стандартных для биомедицинских исследований методов математической статистики.

Результаты и обсуждение

Во всех группах исследования преобладал гастрит с поражением обоих отделов желудка; антральный гастрит выявлен у единичных больных лишь в 1-й и 2-й группах без достоверной разницы с другими группами. В 1-й группе достоверно реже, чем в 4-й, выявляли активный гастрит (33 и 92,9 %, $p < 0,05$) и чаще — неактивный (49,9 и 7,1 %, $p < 0,05$).

В табл. 1 представлен клеточный состав инфильтрата при воспалении различных отделов слизистой оболочки желудка у обследованных лиц.

Во 2-й группе, по сравнению с 1-й, выявляли достоверно большее число плазматических клеток на 100 клеток в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка ($12,7 \pm 3,58$ и $5,83 \pm 4,02$, $p < 0,05$) и антрального отдела ($12,43 \pm 4,18$ и $5,83 \pm 1,9$, $p < 0,05$); чаще выявляли эозинофилы в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (96,4 и 33,3 %, $p < 0,001$) и антрального отдела (92,9 и 0 %, $p < 0,001$); чаще определяли макрофаги в слизистой оболочке антрального отдела желудка (50 и 16,7 %, $p < 0,05$).

В 4-й группе, по сравнению с 1-й, в фундальном отделе выявляли достоверно большее число плазматических клеток на 100 клеток в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка ($13,86 \pm 3,01$ и $5,83 \pm 4,02$, $p < 0,001$) и антрального отдела ($14,5 \pm 3,94$ и $5,83 \pm 1,9$, $p < 0,001$); большее число эозинофилов в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка ($6,14 \pm 3,35$ и $2,83 \pm 1,63$, $p < 0,05$) и антрального отдела ($5,93 \pm 3,32$ и 0 %, $p < 0,05$); чаще выявляли эозинофилы в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (100 и 33,3 %, $p < 0,001$) и антрального отдела (100 и 0 %, $p < 0,001$); чаще определяли лимфоидные фолликулы в слизистой оболочке тела желудка (71,4 и 16,7 %, $p < 0,01$); чаще определяли макрофаги в слизистой оболочке антрального отдела желудка (78,6 и 16,7 %, $p < 0,01$).

В 4-й группе у *НР*- и ВЭБ-позитивных пациентов реже диагностировали неактивный гастрит (7,1 и 58,3 %, $p < 0,01$) и чаще определяли выраженную нейтрофильную инфильтрацию (57,1 и 16,7 %, $p < 0,05$), достоверно чаще выявляли микроэрозии (50 и 8,4 %, $p < 0,05$).

Клеточный состав инфильтрата при воспалении слизистой оболочки желудка в 1-й и 3-й группах не имел достоверных различий. В то же время, во 2-й группе, по сравнению с 3-й, выявляли достоверно большее число плазматических клеток на 100 кле-

Состав клеточного инфильтрата слизистой оболочки тела желудка у обследованных пациентов с хроническим гастритом различной этиологии (% и число на 100 эпителиоцитов)

Клеточный состав, %		1-я группа (НР-ВЭБ-), n=12	2-я группа (НР-ВЭБ+), n=28	3-я группа (НР+ВЭБ-), n=5	4-я группа (НР+ВЭБ+), n=14	p
		1	2	3	4	
Нейтрофилы Инфильтр.	выражена	16,7 %	32,1 %	20 %	57,1 %	$p_{1,4} < 0,05$
	умеренная	25 %	25 %	60 %	35,8 %	$p > 0,05$
	нет	58,3 %	42,9 %	20 %	7,1 %	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
Лимфоциты Инфильтр.	выражена	8,2 %	25 %	20 %	57,1 %	$p_{1,4} < 0,01$
	умеренная	75 %	60,8 %	80 %	42,9 %	$p_{3,4} < 0,05$
	нет	16,8 %	14,2 %	0 %	0 %	$p > 0,05$
Лимфоидные фолликулы		16,7 %	32,1 %	60 %	71,4 %	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{2,4} < 0,05$
Плазмоциты		5,83±4,02	12,75±3,58	5,2±2,5	13,86±3,01	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$
Мононуклеары		13,5±3,9	12,07±3,64	13,0±3,08	14,29±4,83	$p > 0,05$
Эозинофилы	%	33,3 %	96,4 %	20 %	100 %	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$
	число на 100 клеток	2,83±4,63	4,64±2,83	3±0	6,14±3,35	$p_{1,4} < 0,05$
Макрофаги	%	66,7 %	42,9 %	20 %	85,7 %	$p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,01$
	число на 100 клеток	4,0±3,045	2,36±3,31	5±0	6,14±3,84	$p_{2,4} < 0,05$

ток в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (12,7±3,58 и 5,2±2,5, $p < 0,001$) и антрального отдела (12,43±4,18 и 4,0±2,0, $p < 0,001$); чаще выявляли эозинофилы в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (96,4 и 2,0 %, $p < 0,001$) и антрального отдела (92,9 и 0 %, $p < 0,001$).

Во 2-й группе, по сравнению с 4-й, выявляли достоверно меньшее число макрофагов в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (2,36±1,31 и 6,14±3,84, $p < 0,05$); меньшее число лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела желудка (32,1 и 72,4 %, $p < 0,05$).

В 4-й группе у НР- и ВЭБ-положительных пациентов реже, чем у только ВЭБ-положительных, диагностировали неактивный гастрит (67,9 и 7,1 %, $p < 0,001$) и реже отмечали отсутствие микроэрозий (75 и 7,1 %, $p < 0,05$).

В 3-й группе, по сравнению с 4-й, выявляли достоверно меньшее число плазматических клеток на 100 клеток в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (5,2±2,5 и 13,86±3,01, $p < 0,001$) и антрального отдела (4,0±1,9 и 14,5±3,94, $p < 0,001$); меньшее число эозинофилов в инфильтратах сли-

зистой оболочки антрального отдела желудка (0 и 5,93±3,32, $p < 0,001$); реже выявляли эозинофилы в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (20 и 100 %, $p < 0,01$), выявляли меньшее число макрофагов в слизистой оболочке антрального отдела желудка (0 и 4,21±2,07, $p < 0,05$). В 4-й группе у НР- и ВЭБ-положительных пациентов чаще, чем у только НР-положительных, выявляли микроэрозии (20 и 78,6 %, $p < 0,05$).

Воспалительный процесс, помимо инфильтрации воспалительными элементами, характеризовался нарушением микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния), степень которых отражена в табл. 2. В 4-й группе отмечена самая высокая частота умеренных микроциркуляторных расстройств по сравнению со всеми изучаемыми группами как в слизистой оболочке тела желудка (85,7 %), так и в антральном отделе (71,4 %). Кроме того, во 2-й группе реже, чем в 1-й, встречались умеренные микроциркуляторные расстройства (7,1 и 33,3 %, $p < 0,05$).

Нами проанализировано также наличие атрофических изменений с дальнейшей структурной

Выраженность нарушений микроциркуляции в слизистой оболочке желудка у обследованных пациентов с хроническим гастритом различной этиологии, %

Признак		1-я группа (HP- ВЭБ-), n=12	2-я группа (HP- ВЭБ+), n=28	3-я группа (HP+ВЭБ-), n=5	4-я группа (HP+ВЭБ+), n=14	p
		1	2	3	4	
Тело	умеренные	33,3	7,1	20	85,7	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,4}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,01$
	выраженные	0	3,6	0	0	$p>0,05$
	нет	66,7	89,3	80	14,3	$p_{1,4}<0,01$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,01$
Анtrum	умеренные	41,7	10,7	50	71,4	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{2,4}<0,001$
	выраженные	0	3,6	0	0	$p>0,05$
	нет	58,3	85,7	50	28,6	$p_{2,4}<0,001$

перестройкой и изменениями регенерации в слизистой оболочке обоих отделов желудка. Во 2-й группе, по сравнению с 1-й, чаще выявляли гиперплазию париетальных клеток (50 и 0 %, $p<0,001$), реже выявляли умеренные регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела желудка (10,7 и 50 %, $p<0,05$) и антрального отдела (17,8 и 75 %, $p<0,001$) и чаще отсутствовали регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка (67,9 и 8,3 %, $p<0,001$); чаще отсутствовал фиброз в антральном отделе (75 и 8,3 %, $p<0,001$).

В 4-й группе, по сравнению с 1-й, чаще выявляли гиперплазию париетальных клеток (78,6 и 0 %, $p<0,001$) и очаговую деструкцию фундальных желез (71,4 и 25 %, $p<0,05$), реже выявляли гиперплазию фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела желудка (14,3 и 50 %, $p<0,05$); реже выявляли умеренные регенераторные изменения фовеолярного эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка (7,1 и 25 %, $p<0,001$), чаще отсутствовали регенераторные изменения донного эпителия слизистой оболочки тела желудка (50 и 28,6 %, $p<0,05$); чаще отмечали атрофию желез слизистой оболочки тела (100 и 41,7 %, $p<0,05$) и антрального отдела желудка (92,9 и 33,3 %, $p<0,05$), чаще отмечали кишечную метаплазию в теле желудка (92,9 и 16,7 %, $p<0,001$).

Морфологические признаки хронического гастрита в 3-й и 1-й группах не имели достоверных различий. В то же время, во 2-й группе, по сравнению с 3-й, чаще выявляли фиброз слизистой оболочки тела желудка (92,9 и 50 %, $p<0,05$) и от-

сутствие фиброза слизистой оболочки антрального отдела желудка (75 и 25 %, $p<0,05$).

Во 2-й группе, по сравнению с 4-й, реже отмечали гиперплазию париетальных клеток (50 и 78,6 %, $p<0,05$); реже выявляли выраженную гиперплазию фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела желудка (3,5 и 50 %, $p<0,001$); реже выявляли выраженные регенераторные изменения фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела желудка (7,1 и 57,2 %, $p<0,01$) и антрального отдела желудка (35,7 и 71,4 %, $p<0,01$); чаще отсутствовали регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела (64,3 и 7,1 %, $p<0,05$) и антрального отдела желудка (67,9 и 14,3 %, $p<0,05$) и реже выявляли выраженные регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела (10,7 и 78,6 %, $p<0,05$) и антрального отдела желудка (17,8 и 7,1 %, $p<0,01$); чаще отсутствовали регенераторные изменения донного эпителия слизистой оболочки тела желудка (67,9 и 7,1 %, $p<0,001$); реже выявляли кишечную метаплазию в теле желудка (32,1 и 92,9 %, $p<0,001$); реже диагностировали фиброз стромы антрального отдела желудка (25 и 92,8 %, $p<0,001$).

В 3-й группе, по сравнению с 4-й, чаще выявляли умеренные регенераторные изменения фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела (80 и 21,4 %, $p<0,05$) и антрального отдела желудка (80 и 21,4 %, $p<0,05$); чаще отсутствовали регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (60 и 7,1 %, $p<0,05$) и реже отмечали умеренные регенераторные изменения шеечного эпителия сли-

зистой оболочки антрального отдела желудка (20 и 78,6 %, $p < 0,01$); чаще отсутствовали регенераторные изменения донного эпителия слизистой оболочки тела желудка (100 и 78,6 %, $p < 0,05$) и антрального отдела (100 и 28,6 %, $p < 0,05$); реже диагностировали фиброз стромы слизистой оболочки тела желудка (50 и 92,8 %, $p < 0,05$), реже встречали атрофию фундальных (40 и 100 %, $p < 0,05$) и антральных желез (40 и 92,8 %, $p < 0,05$), реже выявляли кишечную метаплазию в теле желудка (40 и 92,8 %, $p < 0,05$). Структурные перестройки в слизистой оболочке желудка у обследованных пациентов с хроническим гастритом различной этиологии представлены в табл. 3.

Таким образом, морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при наличии в ней ВЭБ имело существенные отличия от НР-ассоциированного хронического гастрита и хронического гастрита невыясненной этиологии. Совместное инфицирование ВЭБ и НР достоверно ухудшало морфологическое состояние слизистой оболочки желудка по сравнению с изолированным НР-ассоциированным хроническим гастритом и хроническим гастритом при ВЭБ-инфицировании.

В результате исследования показана достоверная разница в цитологическом составе воспалительных инфильтратов при хроническом гастрите различной этиологии — бактериальной

(НР), вирусной (ВЭБ) и вирусно-бактериальной (НР+ВЭБ). В частности, у больных при инфицировании НР и ВЭБ реже диагностировали неактивный гастрит (7,1 и 58,3 %, $p < 0,01$) и чаще определяли выраженную нейтрофильную инфильтрацию (57,1 и 16,7 %, $p < 0,05$), достоверно чаще выявляли микроэрозии (50 и 8,4 %, $p < 0,05$).

При герпетическом инфицировании выявляли достоверно большее число плазматических клеток на 100 клеток в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка ($12,7 \pm 3,58$ и $5,2 \pm 2,5$, $p < 0,001$) и антрального отдела ($12,43 \pm 4,18$ и $4,0 \pm 2,0$, $p < 0,001$); чаще выявляли эозинофилы в инфильтратах слизистой оболочки тела желудка (96,4 и 2,0 %, $p < 0,001$) и антрального отдела (92,9 и 0 %, $p < 0,001$). Кроме того, реже отмечали процессы гиперплазии париетальных клеток, гиперплазии фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела желудка, реже выявляли выраженные регенераторные изменения фовеолярного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка; чаще отсутствовали регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, а также реже выявляли выраженные регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки тела, антрального отдела желудка; чаще отсутствовали регенераторные изменения донного эпителия слизистой оболочки

Таблица 3

Структурные перестройки в слизистой оболочке желудка у обследованных пациентов с хроническим гастритом различной этиологии, %

Признак		1-я группа (НР–ВЭБ–), n=12	2-я группа (НР–ВЭБ+), n=28	3-я группа (НР+ВЭБ–), n=5	4-я группа (НР+ВЭБ+), n=14	p
		1	2	3	4	
Фиброз	тело	66,7	92,9	60	92,9	$p_{2,3} < 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$
	анtrum	91,7	25	75	92,8	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,001$
Атрофия желез	тело	41,7	64,3	40	100	$p_{1,4} < 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$
	анtrum	33,3	53,6	40	92,9	$p_{1,4} < 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$
Кишечная метаплазия	тело	16,7	32,1	40	92,9	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,05$
	анtrum	25	39,3	60	35,7	$p > 0,05$
Дисплазия	тело	0	0	0	0	$p > 0,05$
	анtrum	0	3,6	20	7,1	$p > 0,05$
Очаговая деструкция желез слизистой оболочки тела желудка		25	42,9	40	71,4	$p_{1,4} < 0,05$

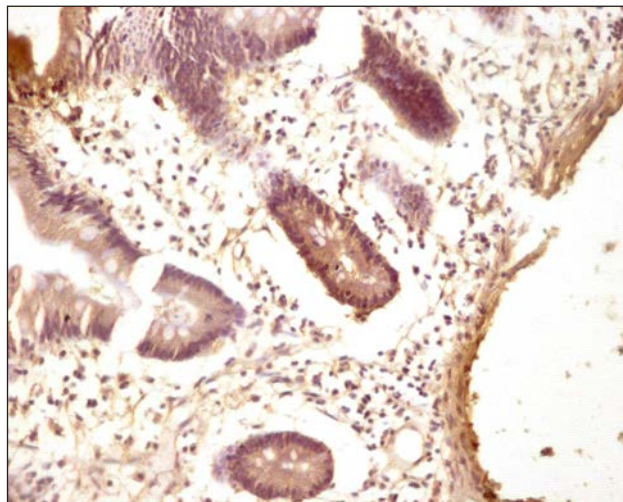
тела желудка; реже выявляли кишечную метаплазию в теле желудка; реже диагностировали фиброз стромы антрального отдела желудка.

Таким образом, морфологические изменения слизистой оболочки желудка при герпетическом инфицировании имели существенные отличия от *НР*-ассоциированного хронического гастрита и хронического гастрита невыясненной этиологии. При этом бактериально-вирусное инфицирование достоверно ухудшало морфологическое состояние слизистой оболочки желудка, что имеет большое значение в клинической практике и в процессе фармакотерапии.

Изучение возрастных отличий в картине хронического гастрита у людей трудоспособного и пожилого возраста показало следующее. Морфологические отличия хронического гастрита при герпес-инфицировании у пожилых больных от хронического гастрита, ассоциированного с хеликобактериозом, заключались в достоверно меньшей выраженности регенераторных изменений шеечного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, шеечного эпителия слизистой оболочки тела, антрального отдела желудка, донного эпителия слизистой оболочки тела желудка; а также достоверно более редкой кишечной метаплазии в теле желудка и отсутствии фиброза стромы антрального отдела желудка.

Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка при вирусной инфекции Эпштейна—Барр у лиц среднего возраста встречалась чаще, чем при отсутствии инфекции, а у инфицированных пожилых больных достоверно чаще выявляется атрофия как в теле, так и в антральном отделе желудка (см. табл. 3). Помимо атрофии, при вирусной инфекции достоверно чаще в фундальном отделе желудка выявляли гипертрофию париетальных клеток как у больных среднего возраста (62,8%), так и у пожилых больных (66,6%), рисунок.

Кишечная метаплазия *НР* встречалась чаще у пожилых больных, причем при ВЭБ-инфекции преобладала толстокишечная метаплазия. Совместное инфицирование ВЭБ и *НР* достоверно ухудшало морфологическое состояние слизистой оболочки желудка по сравнению с изолированным *НР*-ассоциированным хроническим гастритом и хроническим гастритом при вирусном инфицировании, а также по сравнению с микст-инфекцией в среднем возрасте.



Экспрессия антигена (++) вируса Эпштейна—Барр в слизистой оболочке желудка больной Т., 65 лет (иммуногистохимический метод). Ув. 400

Заключение

Таким образом, хронический гастрит при инфицировании вирусом Эпштейна—Барр у пожилых больных имеет клинико-морфологические отличия от хронического гастрита, ассоциированного с хеликобактериозом, заключающиеся в достоверно меньшей выраженности регенераторных изменений шеечного эпителия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, шеечного эпителия слизистой оболочки тела, антрального отдела желудка, донного эпителия слизистой оболочки тела желудка; а также достоверно более редкой кишечной метаплазии в теле желудка и отсутствии фиброза стромы антрального отдела желудка. С учетом тяжести хронических гастритов вирусного генеза в пожилом возрасте, при выборе этиотропной терапии хронического гастрита необходимо ориентироваться на результаты иммуногистохимической диагностики с определением одного из трех видов инфицирования — вирусного, бактериального, вирусно-бактериального.

Литература

1. Аруин Л.Н. Helicobacter pylori и дисплазия слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. 2001. № 2. Т. XI. С. 11–14.
2. Аруин Л.Н., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. С. 483.
3. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Гончаров С.Б. Герпес-вирусные инфекции. Диагностика и лечение. СПб.: Великий Новгород, 2007.
4. Кологривова Е.Н., Шишков А.А., Черемисина О.В. Результаты выявления маркеров герпесвирусов у пациентов с предраковыми заболеваниями легких и желудка // Вопр. онкол. 2003. Т. 49. № 2. С. 41–44.

5. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Зезюлин П.Н. и др. Медико-социальные проблемы геронтологии и гериатрии: осведомленность населения и медицинских работников // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 160–164.

6. Saxena A., Nath Prasad K., Chand Ghoshal U. et al. Association of Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease // Scand. J. Gastroenterol. 2008. P. 669–674.

7. Zerbib F., Lenk C., Sawan B. et al. Longterm effects of Helicobacter pylori eradication on gastric antral mucosa in duode-

nal ulcer patients // Europ. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Vol. 12. P. 719–725.

8. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa // Arch. Pathol. Lab. Med. 2003. Vol. 127. P. 478.

9. Yu J. Effect of Helicobacter pylori eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. P. 1505–1511.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 720–726

V.A. Krulevsky

THE AGE ASPECTS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC GASTRITIS
VIRAL AND BACTERIAL ETIOLOGY

N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, 154 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103;

e-mail: linkova@gerontology.ru

The article contains the results of studies of clinical and morphological features of chronic gastritis of viral and bacterail etiology in age aspects. Chronic gastritis when infected with Epstein–Barr virus in elderly patients has clinical and morphological differences from chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection, consisting in significantly lower severity of regenerative changes in the cervical epithelium of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach, cervical mucosal epithelium of the body, antrum, bottom mucosal epithelium of the stomach body; and significantly more rare intestinal metaplasia in the stomach and the absence of stromal fibrosis antrum.

Key words: elderly, chronic gastritis, Epstein–Barr virus, *Helicobacter pylori*

К. А. Рамазанова¹, Ф. Х. Оракова¹, А. М. Инарокова²**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: aila01@rambler.ru;² Кабардино-Балкарский государственный университет, 360004 КБР, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: ami_kbsu@mail.ru

Оценены показатели бронхиальной обструкции и вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов пожилого возраста с бронхиальной астмой. Выявлена корреляционная зависимость степени бронхиальной обструкции и показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: пожилой возраст, бронхиальная астма, вариабельность сердечного ритма

Целью работы было изучение вариабельности сердечного ритма у больных пожилого возраста с бронхиальной астмой (БА). Снижение вегетативной регуляции сердечного ритма является высокочувствительным маркером различных патологических состояний в организме. Нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности играют важную роль и в патогенезе БА [1, 3, 4]. В результате этого у больных БА, даже при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции, возможны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях заболевания [2, 5]. Поэтому для выявления морфофункциональных связей сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы актуально изучение вариабельности сердечного ритма у пожилых больных БА.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было проведено комплексное клиническое обследование 87

больных БА (47 мужчин и 40 женщин, средний возраст $63,7 \pm 1,4$ года). Контрольную группу составили 11 пациентов без сопутствующей бронхолегочной патологии (5 мужчин и 6 женщин, средний возраст $64,9 \pm 3,1$ года).

В зависимости от выраженности симптомов, потребности в β_2 -агонистах короткого действия, количества обострений в год, тяжести бронхиальной обструкции и вариабельности показателей функции легких были выделены три степени тяжести БА (табл. 1).

БА легкой степени тяжести (1-я группа) имела место у 16 больных (7 мужчин и 9 женщин), средней степени (2-я группа) — у 52 (22 мужчины и 30 женщин), тяжелой степени (3-я группа) — у 19 (9 мужчин и 10 женщин). Тяжесть заболевания определялась числом обострений в год, числом приступов в неделю, в день, числом госпитализаций в год и общей длительностью заболевания. Рестриктивные показатели незначительно снижены у больных 3-й группы, обструктивные же показатели соответствовали показателям при обструктивных заболеваниях.

Не включали в исследование пациентов с гормонозависимостью, декомпенсированным острым и хроническим легочным сердцем, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ИБС, аритмией. Количество больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа легкой степени, не превышало 4%. Такая патология, как ожирение I степени,

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы, $M \pm m$

Показатель	1-я группа (легкая степень), n=16	2-я группа (средняя степень), n=52	3-я группа (тяжелая степень), n=19	Контрольная группа, n=11	Всего, n=98
Число больных (мужчины/женщины)	16 (7/9)	52 (22/30)	19 (9/10)	11 (5/6)	98 (43/55)
Средний возраст, лет	$59,3 \pm 4,3$	$62,7 \pm 1,7$	$60,2 \pm 2,8$	$59,9 \pm 3,1$	$60,7 \pm 1,4$

* Статья написана при поддержке Минобрнауки в рамках госзадания, код проекта: 2232.

имелась всего у 5 (4,8 %) из 110 обследованных. Хронический гастрит наблюдали в 1,2 %, а хронический пиелонефрит — в 7 % от общего числа обследованных. Важно отметить, что среди обследованных лиц не было больных с ИБС, гипертонической болезнью II стадии, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа средней и тяжелой степени, ожирением II и III степени. Все сопутствующие заболевания у больных БА, включенных в исследование, находились в фазе ремиссии и не определяли клиническую картину заболевания. В процессе обследования всем больным выполняли общеклинические анализы крови, мочи, а также биохимические исследования, включавшие определение содержания в крови холестерина, триглицеридов, общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, протромбина, фибриногена, калия, натрия, кальция, иммуноглобулинов и сиаловых кислот. В соответствии с целью и задачами работы, программа научного обследования всех больных включала рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Вегетативную регуляцию сердечного ритма исследовали путем анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ ВСР проводили согласно существующим рекомендациям. Вычисляли показатели временного анализа ВСР: среднюю арифметическую вариационного ряда кардиоинтервалов (NN , мс), ЧСС (мин), среднеквадратичное отклонение ($SDNN$, мс), квадратный корень суммы квадратов разностей последовательных кардиоинтервалов ($RMSSD$, мс) и геометрический индекс ВСР ($HRVTi$). Спектральный анализ ВСР проводили методом быстрого преобразования Фурье, вычисляли общую спектральную мощность (P_{total} , мс²), спектральную мощность в низкочастотном

диапазоне 0,04–0,15 Гц (LF , мс²), спектральную мощность в высокочастотном диапазоне 0,15–0,40 Гц (HF , мс²), их нормализованные относительно P_{total} величины $LF\%$, $HF\%$ и отношение LF/HF . В каждой группе обследуемых вычисляли средние арифметические величины показателей и их стандартные ошибки. Нормальность распределений оценивали по гистограмме. Различия между каждой из групп больных БА определяли по критерию Даннета, достоверными считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Статистическую взаимосвязь данных оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных пожилого возраста с БА отмечается снижение вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне симпатикотонии (табл. 2). У больных БА отмечена достоверно высокая ЧСС в сравнении с больными без БА. В 1-й группе в сравнении с контрольной были ниже показатели общей вариабельности $SDNN$, $MRSSD$, мощности LF , во 2-й группе в сравнении с контрольной были достоверно ниже показатели NN , $SDNN$, мощности LF , в 3-й группе были ниже показатели NN , $SDNN$, $RMSSD$, высокочастотные и низкочастотные составляющие LF и HF . Выявлены корреляционные взаимосвязи показателей ВСР и $ОФВ_1$. Для NN коэффициент корреляции с $ОФВ_1$ составил 0,2 ($p < 0,05$), SDN — 0,28 ($p < 0,01$), LF — 0,36 ($p < 0,05$), HF — 0,30 ($p < 0,01$).

Таким образом, во всех группах больных БА показатели общей вариабельности $SDNN$ и показатели низкочастотных волн LF были ниже, чем в контрольной группе. Показатели высокочастотных волн HF были достоверно ниже в 3-й группе. Полученные данные свидетельствуют о наличии

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных пожилого возраста

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
NN	742±28	710±33*	675±22*	791±31
$SDNN$	38±8*	34±5*	25±4*	50±5,8
$MRSSD$	27±4,3*	25±3,8*	19±3,1*	35±6,2
$LF\%$	66,4±3	63,6±4,7	67,4±4,5*	65,2±3,9
$HF\%$	19,5±1,2*	24,8±3,4	16,7±2,2*	23,2±3,2
LF/HF	4,8±1,8	4,3±2,3	6,2±2,9	3,9±1,8

* Критерий достоверности ($p < 0,05$)

взаимосвязи бронхиальной обструкции и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца у больных пожилого возраста с БА.

Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о наличии прямой зависимости показателей ВСР с уровнем ОФВ. Патологические сдвиги ВСР отмечают у больных БА при нормальных показателях бронхиальной проходимости, их можно использовать для раннего выявления нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма при нетяжелом течении БА. Изменения ВСР при БА нарастают по мере увеличения бронхиальной обструкции.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли вегетативной регуляции сердечного ритма у больных пожилого возраста с БА. Поэтому необходим дифференцированный подход к выбору препаратов с учетом преобладающих вегетативных влияний на сердце, а также суточных ритмов вегетативного тонуса.

Выводы

У больных пожилого возраста с бронхиальной астмой существенно снижена вегетативная регуля-

ция сердечного ритма в сравнении с лицами пожилого возраста без этого заболевания. Изменения вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с бронхиальной астмой коррелируют с тяжестью бронхиальной обструкции. Анализ вариабельности сердечного ритма можно использовать для ранней диагностики нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма у больных пожилого возраста с бронхиальной астмой при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции.

Литература

1. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. М., 2004. С. 54–64.
2. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. (Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2002), пер. с англ. М.: Атмосфера, 2007.
4. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма и артериального давления у больных бронхиальной астмой // В сб.: Материалы XIV Нац. конгресса по болезням органов дыхания. М., 2004. С. 322–324.
5. Емельянов А.В. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте // Consilium medicum. 2006. № 12. С. 927–932.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 727–729

К.А. Ramazanova¹, F.H. Orakova¹, A.M. Inarokova²

AUTONOMIC REGULATION OF CARDIAC RHYTHM IN ELDERLY PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, Saint-Petersburg 194044; e-mail: aila01@rambler.ru;

² Kabardino-Balkar State University, 173 ul. Chernyshevskogo, Nalchik 360004; e-mail: ami_kbsu@mail.ru

Evaluation of independent and combined interrelations of bronchial obstruction and autonomic regulation of cardiac rhythm in elderly patients with bronchial asthma was carried out. Positive correlation of the extent of bronchial obstruction and decrease of absolute indices of cardiac rhythm variability was established.

Key words: advanced age, bronchial asthma, cardiac rhythm variability

Д. Л. Щербаков^{1,2}, В. В. Емельянов³, В. Н. Мещанинов^{1,2}

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРИПТОФАНА И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕСС-ВОЗДЕЙСТВИИ

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: cdcom2@yandex.ru;

² Институт медицинских клеточных технологий, 620000 Екатеринбург, ул. Соболева 25; e-mail: mv-02@yandex.ru;

³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19; e-mail: evvd@list.ru

Установлено, что интенсивность ПОЛ в головном мозгу старых и зрелых крыс существенно не отличалась. Стресс-воздействие в виде иммобилизации приводило к активации ПОЛ и ингибированию антиокислительной активности (АОА) в головном мозгу преимущественно у старых крыс. Одновременное введение триптофана и никотиновой кислоты (Трп+Н.к.) уменьшало негативные изменения ПОЛ и АОА в головном мозгу старых крыс, вызванные иммобилизационным стресс-воздействием. В головном мозгу зрелых крыс комбинация Трп+Н.к. в норме и при иммобилизации понижала уровень ПОЛ и увеличивала интенсивность АОА. Усиление активности антиокислительной системы комплексом Трп+Н.к. в головном мозгу крыс продемонстрировало его протекторные антиокислительные свойства.

Ключевые слова: головной мозг, триптофан, никотиновая кислота, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность, зрелые и старые крысы

Изменение интенсивности ПОЛ и антиокислительной активности (АОА) имеет решающее значение при старении организма [25]. На процессы ПОЛ в организмах зрелых и старых животных влияют многие факторы, и один из них — это стресс-реакция на экстремальные воздействия окружающей среды [18, 21]. По данным ряда авторов, с возрастом при стресс-реакции в головном мозге происходит усиление интенсивности ПОЛ [1, 3, 6, 7, 16]. У людей чаще всего психоэмоциональное иммобилизационное стресс-воздействие встречается при инвалидизирующих состояниях — парезах и параличах после травм ЦНС и инсультов, которые могут вызывать развитие стресс-реакции и психической депрессии [23].

По данным литературы, триптофан и его индольные производные обладают нейрометаболической активностью и способны эффективно снижать

количество свободных радикалов [24]. Продукты метаболизма триптофана — 5-гидрокси-*L*-триптофан, серотонин и мелатонин — широко представлены в организме и являются антиоксидантами [1]. Основное количество триптофана в организме метаболизирует по кинурениновому пути до конечного продукта НАД⁺. Известно, что никотиновая кислота принимает непосредственное участие в метаболизме триптофана и по принципу обратной связи способна переключать метаболизм триптофана с кинуренинового пути на серотониновый путь с увеличением образования 5-гидрокси-*L*-триптофана, серотонина и мелатонина [7, 30]. Поэтому введение комплекса *L*-триптофана и никотиновой кислоты может оказать более выраженный антиоксидантный эффект на организм по сравнению отдельным влиянием *L*-триптофана или никотиновой кислоты на антиокислительную активность.

Гормон мелатонин изучается научной школой В. Н. Анисимова [1] и широко известен как антиоксидант и геропротектор с противоонкологическим и иммуномодулирующим эффектами. Однако преимущество комплекса *L*-триптофана и никотиновой кислоты по сравнению с мелатонином может заключаться в том, что в ходе активации серотонинового пути, помимо мелатонина, образуются другие производные *L*-триптофана — 5-гидрокси-*L*-триптофан и серотонин, которые также проявляют антиоксидантные свойства и могут оказывать стресс-протекторный эффект.

В литературе мы не обнаружили материалов о возрастном различии антиоксидантного действия триптофана и никотиновой кислоты на головной мозг крыс. Цель исследования — изучение антиоксидантного действия комплекса *L*-триптофана

и никотиновой кислоты на головной мозг зрелых и старых крыс в норме и при иммобилизационном стресс-воздействии.

Материалы и методы

Исследования проводили на 80 крысах-самцах линии *Wistar* зрелого (8–10 мес, массой 200–250 г) и старого (19–22 мес, массой 400–500 г) возраста. Животных разделили на четыре группы и в каждой было две возрастных подгруппы — по 10 крыс зрелого и 10 крыс старого возраста. 1-я группа — контрольная. 2-я группа — крысы с иммобилизационным воздействием. За 12 ч до забоя животных помещали в пластиковые иммобилизационные камеры на 12 ч, чтобы вызвать психоэмоциональное раздражение, приводящее к стресс-реакции. Развитие стресса контролировалось морфологическим изучением надпочечников. 3-я группа — крысы с подкожной инъекцией триптофана и никотиновой кислоты (Трп+Н.к.) на 1-е, 2-е и 3-и сутки до биохимических исследований. Инъекцию Трп+Н.к. проводили в утреннее время, использовали 1,3% раствор *L*-триптофана («Ajinomoto Eurolysine S. A. S.», Франция) в дозировке 60 мг/кг и 1% раствор никотиновой кислоты («Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко», Россия) в дозировке 30 мг/кг. Дозы были выбраны в соответствии с рекомендациями И.А.Волчегорского [4] с использованием коэффициентов пересчета равноэффективных доз для разных видов млекопитающих и человека. Для чистоты эксперимента контрольным крысам и крысам 2-й опытной группы проводили подкожные инъекции физиологического раствора. 4-я группа — крысы с сочетанием инъекции Трп+Н.к. и иммобилизационного стресс-воздействия. Инъекцию комплекса Трп+Н.к. проводили на 1-е, 2-е и 3-и сутки до иммобилизационного стресс-воздействия.

Животных содержали в пластмассовых клетках при стандартных условиях. Они получали гранулированный корм с белковыми добавками и воду без ограничений. Работа на крысах была выполнена при соблюдении принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, изложенных в нормативных документах Европейского сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (2005) и «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных» (2004) [8, 19, 27].

Животных выводили из эксперимента в утренние часы путем декапитации с использованием эфирного рауш-наркоза, в каждой группе вместе с опытными животными присутствовали контрольные крысы. После декапитации у крыс извлекали головной мозг и помещали его в холодный физиологический раствор. Далее головной мозг измельчали и трехкратно центрифугировали в физиологическом растворе для удаления периферической крови. Затем отмытые фрагменты головного мозга пропускали через охлажденный пресс с диаметром отверстий 0,7 мм. Полученную таким образом ткань головного мозга взвешивали на весах и суспендировали в буферном физиологическом растворе в соотношении 1 г сырой массы органа на 5 мл раствора. Гомогенизацию образцов ткани для разрушения клеток производили в гомогенизаторе Поттера—Эльвегейма (стекло-тефлон) на ледяной бане в течение 2 мин. Гомогенат ткани головного мозга фильтровали через капроновую ткань, дальнейшее хранение полученных образцов и исследовательские действия проводили при температуре от 0 до +4 °С.

Учитывая трудность однозначной трактовки состояния ПОЛ и АОА по отдельным показателям, нами предложен подход к математической обработке полученных результатов, основанный на использовании коэффициента антиокислительной защиты по С.Н.Нагорневу [17]. В результате модификации коэффициента антиокислительной защиты нами были выведены формулы коэффициента ПОЛ (КПОЛ) и коэффициента антиокислительной активности (КАОА). КПОЛ и КАОА рассчитывали отдельно для каждого животного.

$$K_{\text{ПОЛ}} = \frac{100 \times \sum_{n=1}^n \left[\frac{N_1}{N_{1\text{ср.зн.}}} + \frac{N_2}{N_{2\text{ср.зн.}}} \dots + \frac{N_n}{N_{n\text{ср.зн.}}} \right]}{n},$$

где N — показатели ПОЛ: хемолуминесцентный анализ, диеновые конъюгаты, МДА, гидропероксиды; N ср.зн. — средние значения ПОЛ у контрольной группы крыс; n — число показателей.

$$K_{\text{АОА}} = \frac{100 \times \sum_{n=1}^n \left[\frac{N_1}{N_{1\text{ср.зн.}}} + \frac{N_2}{N_{2\text{ср.зн.}}} \dots + \frac{N_n}{N_{n\text{ср.зн.}}} \right]}{n},$$

где N — показатели АОА: пероксидаза (КФ 1.11.1.7), каталаза (КФ 1.11.1.6), СОД (КФ 1.15.1.1), общая неферментативная АОА, глутатион восстановленный; N ср.зн. — средние значения ПОЛ у контрольной группы крыс; n — число показателей.

Для оценки величины КПОЛ в гомогенате головного мозга были применены следующие методики:

- хемолуминесцентный метод с индуцированием 3% пероксидом водорода [3, 22]; измерения проводили с помощью хемолуминометра «ХЛ 1420.1» (ТОО «Конструктор», Россия) и люминометра-фотометра «Lucy 3» с двойным диспенсером и встроенным компьютером («Anthos Labtec Instruments», США);

- определение диеновой конъюгации высших ненасыщенных жирных кислот проводили спектрофотометрическим методом по В. Е. Каган [5, 9] в нашей модификации;

- определение МДА проводили по методике В. Е. Каган [5, 9] в нашей модификации, которая заключалась в инкубации гомогената органа в стандартных условиях для индукции ПОЛ;

- гидропероксиды липидов в гомогенате головного мозга определяли по методу по И. Ф. Стальной [20].

Величину КАОА в гомогенате головного мозга крыс оценивали по активности антиокислительных ферментов и количеству неферментативных антиоксидантов:

- активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли фотокolorиметрическим методом с окислением молибдата аммония [12];

- активность пероксидазы (КФ 1.11.1.7) определяли с использованием индигокармина по методу Т. И. Попова и соавт. [11];

- активность СОД (КФ 1.15.1.1) определяли по методу С. Чевари и соавт. с использованием нитросинего тетразолия [2];

- определение восстановленного глутатиона осуществляли по методу Г. Ю. Мальцева [15];

- определение общей неферментативной АОА проводили по измерению торможения реакций ПОЛ в модельной системе с легкоокисляемыми липидами [10].

В фотометрических методиках по определению параметров ПОЛ и АОА применяли сканирую-

щий спектрофотометр «Unico 2802» («UNICO», Япония).

Активность фосфолипазы A_2 (КФ 3.1.1.4) в гомогенате головного мозга крыс определяли иммуноферментным методом с помощью иммуноферментного автоматического анализатора «Chem Well Combi P2900 Series», («Awareness Technology», США) и набора реактивов фирмы «R&D» (Англия).

Двигательную активность крыс изучали в тесте «открытое поле» в соответствии с рекомендациями И. А. Волчегорского [4], где суммарно измеряли горизонтальную (локомоция по манежу) и вертикальную (ориентировочная реакция) активность крыс.

Полученные результаты статистически обрабатывали в программном пакете Statistica 10 for Windows и в программе MS Excel 2007 с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Критерием статистической значимости различий сравниваемых средних величин считали $p < 0,05$ либо $p = 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

У зрелых и старых контрольных крыс уровень КПОЛ в головном мозгу не отличался. Введение Трп+Н.к. контрольным группам зрелых и старых крыс также не вызывало изменений величины КПОЛ в головном мозгу. После иммобилизационного стресс-воздействия значение КПОЛ в головном мозгу старых крыс увеличилось на 13% ($p > 0,05$), проявился прооксидантный эффект иммобилизации. Однако введение старым крысам Трп+Н.к. на фоне иммобилизационного стресс-воздействия привело к уменьшению КПОЛ на 31% ($p < 0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном влиянии Трп+Н.к. на головной мозг старых крыс (табл. 1). Введение Трп+Н.к. группе зрелых крыс после иммобилизационного стресс-воздействия также приводило к уменьшению КПОЛ на 35% ($p < 0,05$).

Таблица 1

КПОЛ в головном мозгу у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии и коррекции триптофаном в сочетании с никотиновой кислотой

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	105±34	118±22	105±14	103±25
Трп+Н.к.	103±17	87±6 *	104±13	69±20 **

* $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы с введением Трп+Н.к.; ** $p < 0,05$ при сравнении крыс до и после иммобилизации

В головном мозгу зрелых и старых крыс активность фермента фосфолипазы A_2 и величина КПОЛ находились между собой в прямой зависимости. Повышение активности фосфолипазы A_2 приводило к аналогичным изменениям КПОЛ (табл. 2), особенно в группах после иммобилизационного стресс-воздействия. Воздействие Трп+Н.к. на старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии вызывало снижение активности фосфолипазы A_2 на 14 % ($p > 0,05$), у зрелых крыс ее активность уменьшалась на 46 % ($p < 0,05$). Воздействие Трп+Н.к. на головной мозг крыс могло способствовать уменьшению количества окисленных жирных кислот в фосфолипидах мембран клеток, что приводило к снижению активности фосфолипазы A_2 и вызывало уменьшение интенсивности процессов ПОЛ в головном мозгу.

Таким образом, в головном мозгу зрелых и старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии сочетание Трп+Н.к. проявляло себя как антиоксидант, понижающий уровень ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 , в обеих возрастных группах, что способствовало снижению негативного влияния иммобилизационного стресс-воздействия в виде повреждения активными радикалами клеток и клеточных структур головного мозга. Можно заключить, что опосредованно через головной мозг сочетание Трп+Н.к. могло оказывать стресс-

протекторный эффект на организм зрелых и старых крыс [13, 29].

При изучении КАОА в головном мозгу крыс были выявлены возрастные различия между зрелыми и старыми крысами. В головном мозгу контрольных старых крыс величина КАОА была меньше на 8 % ($p > 0,05$) по сравнению со зрелыми крысами, что демонстрирует тенденцию к снижению с возрастом АОА в головном мозгу. Введение крысам Трп+Н.к. вызывало активацию АОА в головном мозге: у зрелых крыс увеличение КАОА составило 42 % ($p < 0,05$), у старых крыс — 8 % ($p > 0,05$). В данном случае можно заключить, что комплекс Трп+Н.к. продемонстрировал антиокислительные свойства в головном мозгу зрелых и старых крыс (табл. 3).

Увеличение интенсивности АОА в головном мозгу крыс под влиянием Трп+Н.к. повышало резистентность организма к иммобилизационному стресс-воздействию, о чем свидетельствуют данные по изменению двигательной активности крыс в поведенческом тесте «открытое поле» (табл. 4). Иммобилизационное стресс-воздействие вызывало уменьшение двигательной активности: у зрелых крыс коэффициент двигательной активности уменьшился в 3,4 раза ($p < 0,05$), у старых крыс — в 2,9 раза ($p < 0,05$). Введение Трп+Н.к. приводило к увеличению резистентности крыс к иммобилизационному стресс-воздействию и вы-

Таблица 2

Активность фосфолипазы A_2 в головном мозгу (нано катал/мг белка) у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стрессе-воздействии и коррекции триптофаном в сочетании с никотиновой кислотой

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	0,37±0,23	0,81±0,14 ^{2)*, 3)*}	0,54±0,08	0,50±0,15
Трп+Н.к.	0,74±0,24	0,73±0,40 ^{3)*}	0,80±0,17 ^{1)*}	0,23±0,06 ^{1)*, 2)*}

^{1)*} $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы с введением Трп+Н.к.; ^{2)*} $p < 0,05$ при сравнении крыс одного возраста до и после иммобилизации; ^{3)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс после иммобилизации

Таблица 3

КАОА в головном мозгу у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии и коррекции триптофаном в сочетании с никотиновой кислотой

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	87±18	76±14 ^{3)*}	95±14	145±34 ^{2)*}
Трп+Н.к.	94±29	106±14 ^{1)*}	135±65	86±28

^{1)*} $p < 0,05$ при сравнении группы контроль и группы с введением Трп+Н.к.; ^{2)*} $p < 0,05$ при сравнении крыс до и после иммобилизации; ^{3)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс после иммобилизации

зывало увеличение двигательной активности: у зрелых крыс после иммобилизационного стресс-воздействия Трп+Н.к. увеличивал двигательную активность на 14 % ($p < 0,05$), у старых крыс — на 82 % ($p < 0,05$).

Таким образом, введение Трп+Н.к. крысам при иммобилизационном стресс-воздействии активировало АОА в головном мозгу и увеличивало двигательную активность животных, свидетельствуя о стресс-протекторном действии комплекса Трп+Н.к. Благодаря действию комплекса в организме крыс возрастала резистентность к стрессу, ускоряющая восстановление организма при разных заболеваниях или состояниях, связанных с иммобилизацией [26].

При изучении изменений КАОА в головном мозгу у зрелых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии можно отметить, что они находились в прямой зависимости от изменений КПОЛ. Изменения КПОЛ, вызванные иммобилизационным стресс-воздействием, влекли за собой синхронные изменения КАОА (см. табл. 1, 2). Таким образом, можно предположить, что антиокислительная система в головном мозгу зрелых крыс активно реагирует на изменения ПОЛ, что, по нашему мнению, связано с работой ферментативных антиоксидантов. И действительно, у всех крыс зрелого возраста, прошедших иммобилизационное стресс-воздействие, активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) (табл. 5), как одного из

значимых представителей семейства антиокислительных ферментов, больше, чем у старых крыс, на 32 % ($p > 0,05$). Применение комплекса Трп+Н.к. приводило к увеличению активности каталазы и, соответственно, КАОА у всех исследуемых групп зрелых крыс. Трп+Н.к. проявлял себя как антиоксидант и активатор ферментативной антиокислительной системы [32].

При сравнении динамики КАОА с динамикой КПОЛ в головном мозгу у старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии обнаружилась обратная зависимость между этими параметрами (см. табл. 1, 3). В результате иммобилизационного стресс-воздействия в головном мозгу старых крыс активировалась фосфолипаза A_2 и, как следствие, увеличивалась активность ПОЛ, но увеличения АОА не наблюдали. По нашему мнению, это может быть связано с возрастзависимым уменьшением эффективности действия ферментативной АОА, в результате чего у старых крыс в головном мозгу при иммобилизационном стресс-воздействии основную нагрузку по антиокислительной защите несли неферментативные антиоксиданты [33].

При сравнении общей неферментативной АОА между старыми и зрелыми крысами обнаружилось, что у старых крыс во всех исследуемых группах она была меньше на 23,5 % ($p < 0,05$) по сравнению со зрелыми крысами (в некоторых случаях достоверно), табл. 6. Более низкие значения неферментативной АОА в головном мозгу старых крыс вносят

Таблица 4

Изменение коэффициента суммарной двигательной активности у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стрессе и введении Трп+Н.к.

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	19,3±1,7 ^{3)*}	5,6±1,3 ^{1)*, 2)*}	24,5±2,9	8,6±2,4 ^{2)*}
Трп+Н.к.	19,3±2,2 ^{3)*}	10,2±3,5 ^{2)*}	23,5±4,6	9,8±6,5 ^{2)*}

^{1)*} $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы с введением Трп+Н.к.; ^{2)*} $p < 0,05$ при сравнении крыс одного возраста до и после иммобилизации; ^{3)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс до иммобилизации

Таблица 5

Активность каталазы (микро катал/мг белка) в головном мозгу у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии и коррекции триптофаном в сочетании с никотиновой кислотой

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	0,65±0,19	0,50±0,18	0,60±0,16	0,92±0,45 ^{3)*}
Трп+Н.к.	0,66±0,29	0,63±0,08	1,14±0,78 ^{1)*, 2)*}	0,74±0,41

^{1)*} $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы с введением Трп+Н.к.; ^{2)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс до иммобилизации; ^{3)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс после иммобилизации

Общая неферментативная антиокислительная активность (ОАА %/мг белка) в головном мозгу у зрелых и старых крыс при иммобилизационном стресс-воздействии и коррекции триптофаном в сочетании с никотиновой кислотой

Группа	Старые крысы		Зрелые крысы	
	до иммобилизации	после иммобилизации	до иммобилизации	после иммобилизации
Контрольная	33,1±23,3	34,8±10,8 ^{3)*}	59,6±9,8	62,6±13,7
Трп+Н.к.	31,7±12,0 ^{2)*}	58,3±14,3 ^{1)*, 3)*}	42,0±13,2	35,7±10,7 ^{1)*}

^{1)*} $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы с введением Трп+Н.к.; ^{2)*} $p < 0,05$ при сравнении крыс до и после иммобилизации; ^{3)*} $p < 0,05$ при сравнении между собой зрелых и старых крыс после иммобилизации

свои особенности в реакцию организма на иммобилизационное стресс-воздействие. Это может служить причиной более существенной активации ПОЛ и, как следствие, повышенного повреждающего действия иммобилизационного стресс-воздействия [31, 33]. Применение Трп+Н.к. при иммобилизационном стресс-воздействии приводит к увеличению неферментативной АОО в головном мозгу крыс, оказывая общий стресс-протекторный эффект на организм.

Выводы

В норме интенсивность процессов ПОЛ в головном мозгу у старых и зрелых крыс существенно не отличалась.

Иммобилизационное стресс-воздействие вызывало активацию процессов ПОЛ и ингибирование антиокислительной активности в головном мозгу старых крыс.

В головном мозгу крыс обеих возрастных групп в норме и при иммобилизационном стресс-воздействии комбинация триптофана и никотиновой кислоты понижала уровень ПОЛ и повышала интенсивность антиокислительной активности, у старых крыс в большей степени происходила активация неферментативной антиокислительной активности, у зрелых крыс — ферментативной антиокислительной активности.

Воздействие комбинации триптофана и никотиновой кислоты при иммобилизационном стресс-воздействии оказывало стресс-протекторный эффект, повышая резистентность организма крыс к стресс-воздействию, о чем свидетельствует усиление активности антиокислительной системы в головном мозгу и увеличение двигательной активности.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.

2. Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Антиоксидантная система защиты организма // Современ. пробл. токсикол. 2003. № 2. С. 32–38.

3. Владимиров Ю.В., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемоллюминесценция // Успехи биол. химии. 2009. Т. 49. С. 341.

4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: ЧГПУ, 2000.

5. Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Телешева И.Б. и др. Возрастная динамика липопероксидации в различных отделах центральной нервной системы // Физиология человека. 2005. № 2(31). С. 108–105.

6. Голубев А.Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. 2013. № 12. С. 57.

7. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: ИКАР, 2011.

8. ГОСТ Р 53434–2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010.

9. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники (Сер. Биофизика). 1986. Т. 18. С. 1–131.

10. Катковская М.В., Кухарчик М.А. Определение общей антиокислительной активности в пробах слюны и мочи студентов с помощью модельной системы // В сб.: Актуальные проблемы современной медицины: Тезисы докл. 62-й Междунар. науч.-практич. конф. молодых ученых. Минск, 2008. С. 173–174.

11. Колесников С.И., Машанов А.В., Власов Б.Я. и др. Окислительный стресс как патогенетическое звено острого отравления этанолом и его коррекция хелатным соединением цинка // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 1(83). С. 115–119.

12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токорева В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.

13. Котельникова С.В., Новакова О.И., Шараева Г.А. и др. Перекисное окисление липидов в условиях развития кадмиевой интоксикации у самцов и самок белых крыс // Естественные науки. 2012. № 1(38). С. 181–184.

14. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: Метод. рекомендации. М.: РКНПК, 2012.

15. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гиг. и сан. 2002. № 2. С. 69–72.

16. Москалев А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

17. Нагорнев С.Н., Сытник С.И., Боровицкий И.П. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия // Вестн. Рос. АМН. 1996. № 7. С. 53–60.

18. Подрядила Г.В. Стресс и патология. М.: РГМУ, 2009.

19. Приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» № 708н от 23 августа 2010 г.
20. Романова Л.А., Стальная И.Ф. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония // В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 77–78.
21. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982.
22. Солодовников О.Н., Молочный В.П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей // Дальневосточ. мед. журн. 2012. № 1. С. 118.
23. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
24. Тагашева Р.Г., Нугуманова Г.Н., Бухаров С.В. и др. Фенольные антиоксиданты на основе производных индола // В сб.: Научно-технические технологии – 2008: Тезисы докл. XII Междунар. науч.-техн. конф. Волгоград.: ВолгГТУ, 2008. С. 143.
25. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В. и др. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
26. Шихомирова З.М., Исмаилова Ж.Г., Астаева М.Д. Свободнорадикальные процессы в синапсомозгах при зимней спячке и пробуждении // Естественные науки. 2012. № 1(38). С. 213–218.
27. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практич. рекомендации / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Рос. об-во клин. исследователей, 2005.
28. Aliahmat N. S., Noor M. R., Makpol S. Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by *Piper betle*, tocotrienol rich fraction and *Chlorella vulgaris* in aging C57BL/6 mice // Clinics (San Paulo). 2012 № 67(12). P. 1447–1454.
29. Finkel T., Holbrook N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // Nature. 2000. № 408(6809). P. 239–247.
30. Fukuwatari T., Kurata K., Shibata K. Effects of excess nicotinic acid on growth and the urinary excretion of B-group vitamins and the metabolism of tryptophan in weaning rats // Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2009. № 50(2). P. 80–84.
31. Gacche R. N., Potlwar S. G., Shegokar H. D. et al. Evaluation of enzymatic and non enzymatic antioxidant potential of *Vitis vinifera* L. // Asian. J. exp. Biol. Sci. Spl. 2010. P. 45–49.
32. Kamat J. P., Devasagayam T. P. Nicotinamide (vitamin B3) as an effective antioxidant against oxidative damage in rat brain mitochondria // Redox Rep. 1999. № 4(4). P. 179–184.
33. Ohta Y., Yashiro K., Ohashi K. et al. Disruption of non-enzymatic antioxidant defense systems in the brain of rats with water-immersion restraint stress // J. clin. Biochem. Nutr. 2012. № 51(2). P. 136–142.
34. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and cofactors // Clin. Interv. Aging. 2007. № 2(2). P. 219–236.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 730–736

D.L. Scherbakov^{1,2}, V.V. Yemelyanov³, V.N. Meshchaninov^{1,2}

TRIPTOFAN AND NICOTINIC ACID AS ANTIOXIDANTS IN DIFFERENT AGE RATS BRAIN AT THE IMMOBILIZATION STRESS

¹ Ural State Medical University, 3 ul. Repina, Yekaterinburg 620028; e-mail: cdcom2@yandex.ru;

² Institute of Medical Cellular Technologies, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620000; e-mail: mv-02@yandex.ru;

³ B. N. Yeltsin Ural Federal University, 19 ul. Mira, Yekaterinburg 620002; e-mail: evvd@list.ru

It is testified that the intensity of lipid peroxidation (LP) in the brain of old and mature rats did not differ significantly. Stress-effects in the form of immobilization led to activation of the LP and inhibition of antioxidant activity (AOA) in the brain mainly in aged rats. The simultaneous introduction of tryptophan and nicotinic acid reduced negative changes of LP and AOA in the brain of old rats caused by immobilization stress exposure. In the brain of mature rats, the combination of tryptophan and nicotinic acid in normal and immobilization decreased the level of LP and increased the intensity of AOA. The increased activity of antioxidant system in the brain of rats by complex of tryptophan and nicotinic acid demonstrated its protective antioxidant properties.

Key words: brain, tryptophan, nicotinic acid, lipid peroxidation, antioxidant activity, mature and old rats

Е. А. Карташова¹, М. Г. Романцов², И. В. Сарвилина³

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИТОФЛАВИНОМ СТАРЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

¹ Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;² Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ³ Медицинский центр «Новомедицина», 344002 Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74, офис 3;

e-mail: isarvilina@mail.ru

Целью работы явилось исследование механизмов эффективности лекарственной профилактики Цитофлавином старения сердечно-сосудистой системы на модели изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) с применением следующих методов: оценка жалоб, СМАД, УЗДГ, эхо-КГ, объемная сфигмография, данные липидо- и коагулограммы, молекулярное фенотипирование методом MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии. Применение комбинации Цитофлавина со стандартной терапией при ИСАГ приводило к обратному развитию клинических симптомов, реставрации гемодинамических, структурно-геометрических параметров сердечно-сосудистой системы, показателей липидо- и коагулограммы по сравнению с пациентами с ИСАГ, принимавшими стандартную терапию, и с контрольными группами. Обнаружены молекулярные механизмы действия Цитофлавина, включавшие регуляцию активности клеточных сигнальных путей посредством молекулярных взаимодействий. Рекомендована комбинированная терапия ИСАГ, предполагающая прием стандартной терапии и Цитофлавина и обеспечивающая геропротекторное действие в отношении сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: Цитофлавин, изолированная систолическая артериальная гипертензия, старение, механизм действия

Основной проблемой систем здравоохранения разных стран мира остается ведение пациентов с сердечно-сосудистой патологией в пожилом и старческом возрасте, целью которого является увеличение продолжительности и повышение качества жизни. Лица старше 65 лет составляют 12 % населения в мире (35 млн чел.), в 2030 г. лица старше 65 лет будут составлять 20 % населения (71 млн чел.).

Наиболее интересной моделью старения сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ). $\frac{2}{3}$ населения Земли стар-

ше 65 лет имеют АГ [4, 8]. Распространенность АГ в России остается высокой (40 %), с возрастом ее частота увеличивается и достигает 80 % у пожилых людей [3]. Многочисленные осложнения АГ у пациентов (инсульт, инфаркт миокарда, ХПН, ХСН) приводят к преждевременной смерти или временной нетрудоспособности. У лиц старше 65 лет наиболее распространена изолированная систолическая АГ (ИСАГ) с уровнем САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. [9]. Результаты 30-летнего Фрамингемского исследования продемонстрировали постепенное увеличение САД в возрасте 30–84 лет [5]. ДАД увеличивается постепенно в течение пяти десятилетий жизни человека, к 60 годам снижаясь.

Уровень АД и продолжительность жизни связаны между собой, открытым остается вопрос об адекватном уровне АД, который гарантирует высокую продолжительность жизни. Сегодня нет данных об универсальных патологических путях формирования этих уровней САД и ДАД у лиц пожилого и старческого возраста при отсутствии других доказанных механизмов и рекомендаций групп лекарственных средств, которые можно применять для лекарственной профилактики ИСАГ. Многочисленные клинические исследования показали, что гипотензивная терапия у пожилых пациентов с ИСАГ уменьшает риск цереброваскулярного инсульта, острого инфаркта миокарда, смертность от коронарной болезни и общую смертность [6]. Одним из объяснений недостаточной эффективности гипотензивных препаратов может быть их неспособность управлять всеми биологическими системами организма, активируемыми при ИСАГ, рассматриваемой как модель старения сердечно-сосудистой системы [7, 10]. Сегодня необходимо внедрение для лекарственной профи-

лактации ИСАГ инновационных модификаторов биологического ответа, обладающих многоцелевым механизмом действия в отношении молекулярных патологических путей старения сердечно-сосудистой системы [1, 2].

Целью работы явилось исследование механизмов эффективности лекарственной профилактики Цитофлавином (активные компоненты в 1 мл раствора: кислота янтарная, 100 мг; никотинамид, 10 мг; рибоксин, 20 мг; рибофлавина мононуклеотид, 2 мг; активные компоненты в 1 таблетке: кислота янтарная, 0,3 г; рибоксин, 0,05 г; никотинамид, 0,025 г; рибофлавина мононуклеотид, 0,005 г) старения сердечно-сосудистой системы на модели ИСАГ.

Материалы и методы

Исследование являлось проспективным когортным и сравнительным с параллельным дизайном. Клиническое исследование в группах пациентов пожилого и старческого возраста с ИСАГ проводили в соответствии с «Международным руководством по этической экспертизе эпидемиологических исследований», принятым Советом международных научно-медицинских организаций и ВОЗ (Женева, 2008 г.), принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008 гг.), с разрешения Этического комитета ГБОУ ВПО «РостГМУ» (Ростов-на-Дону).

В исследование включены 68 пациентов, из них 33 мужчины, 35 женщин, с диагнозом изолированной систолической артериальной гипертензии, которых разделили на две группы: 1-я — 34 пациента 65–74 лет; 2-я — 34 пациента старше 75 лет. Категория пациентов с ИСАГ соответствовала критериям классификации уровней АД: САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. и стратификации риска — средний и высокий дополнительные риски, предложенным Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (3-й пересмотр, 2008 г.). Длительность ИСАГ — 10,3 года. Критерии включения в исследование: больные старше 65 лет с ИСАГ не менее 5 лет; значение общего сердечно-сосудистого риска — от незначимого до высокого дополнительного риска; пациенты с ИМТ не более 30 кг/м²; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: признаки ОНМК в момент госпитализации, черепно-мозговая травма, нейроинфекция, эпилепсия, болезнь и синдром

Паркинсона, бронхообструктивные заболевания легких, острый инфаркт миокарда, симптоматическая АГ, ХСН II–III стадии, тяжелые нарушения функций печени и почек, ИМТ > 30 кг/м², злокачественные новообразования, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, подагра, колагенозы, гипотиреоз, васкулиты, алкоголизм, наркомания, отказ пациента от участия в исследовании. Контрольную группу составили лица без АГ (40 чел.).

На этапе скрининга и сбора данных применяли стандартные методы идентификации ИСАГ и выявления вторичной АГ: оценка жалоб пациента, сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ («ATES MEDICA», Италия–Россия), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и мочи, исследование концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина в крови, катехоламинов и их метаболитов в моче (ИФА, «Siemens 2000», Германия), МРТ почек, надпочечников и головного мозга («Philips Intera 1,5T», Япония).

Производили компьютерное формирование списка пациентов, включенных в исследование, в период скрининга/сбора исходных данных, исключившего вторичную АГ, и распределение по целевым подгруппам в соответствии с очередностью их включения: контрольная подгруппа А — 20 человек 65–74 лет; контрольная подгруппа Б — 20 человек 75 лет и старше; 1-я исследуемая группа — 34 пациента 65–74 лет, принимавших блокатор к рецепторам ангиотензина II (БРА) валсартан в дозе 80 мг/сут, и блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) амлодипин в дозе 5 мг/сут; 2-я исследуемая группа — 34 пациента 75 лет и старше, принимавших БРА валсартан в дозе 80 мг/сут и БМКК амлодипин в дозе 5 мг/сут.

Длительность антигипертензивной терапии в каждой группе до включения в исследование составила 2 года, длительность исследования — 3 мес. С 50-го по 60-й день исследования пациенты обеих групп получали Цитофлавин внутривенно капельно в объеме 10 мл в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида один раз в сутки. В течение следующих 25 дней пациенты обеих групп получали по 2 таблетки Цитофлавина (0,6 г янтарной кислоты) 2 раза в сутки за 30 мин до еды, запивая 100 мл воды.

Для выявления механизмов эффективности Цитофлавина использовали следующие методы в 0-й и 85-й день исследования: суточное мониторирование АД — СМАД («VPLab», Россия);

ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов мозга («ТКД», «Pioneer 8080», «Nicolet», США); эхо-КГ («SonoAce R3», «Samsung Medison», Южная Корея); объемную сфигмографию («VaSera-1000», «Fukuda Denshi», Япония); исследование липидемического профиля крови («Olympus AU640», «Olympus Corporation», Япония) и коагулологического профиля крови (ACL-9000, «Instrumentation Laboratory», США). Исследование молекулярных механизмов развития ИСАГ и механизма действия Цитофлавина включало протеомный анализ методом MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии («Ultraflex II», «Bruker», США) и генетическое фенотипирование («Complete GeneChip® Instrument System», «Affymetrix», США). Разделение белков плазмы крови производили с помощью стандартных наборов для хроматографического разделения («MB-NIC S8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit», производство «Bruker», США). Биоинформационный анализ генов и молекул-участников молекулярных путей развития ИСАГ выполняли на основе интегрированной базы данных Bioinformatic Harvester («KIT», Германия). Данные о взаимодействиях и функциональных особенностях белков получены с помощью программ String 8.1, Stitch (Германия). При мониторинге безопасности терапии оценивали частоту, характер, выраженность, длительность неблагоприятных побочных реакций и их связь с приемом препаратов.

Статистическую обработку материала проводили на основе программы Statistica 12.0 (Statsoft, Россия). Определяли среднюю (M), стандартную ошибку среднего (SEM), доверительный интервал. Для проверки гипотез применяли сравнение с распределением Стьюдента. Значимое различие между показателями составило 5 %.

Результаты и обсуждение

У пациентов в 0-й день исследования верифицирована ИСАГ (АГ I степени — 12 чел., АГ II степени — 26 чел., средний риск — 18 чел., высокий риск — 12 чел.), табл. 1. Показатели концентрации глюкозы, мочевой кислоты, калия, альдостерона, кортизола и ренина в крови, катехоламинов в суточной моче у пациентов с ИСАГ при включении в исследование находились в пределах референсных значений. МРТ-признаки лейкоареоза были обнаружены у всех пациентов с ИСАГ в сравнении с лицами контрольной группы без ИСАГ ($n=2$).

В 0-й день исследования у пациентов отмечено достоверное увеличение средних значений суточного, дневного и ночного САД и ДАД по сравнению с показателями в контрольной группе. На 85-й день исследования межгрупповые различия обнаружены по показателям среднего суточного, дневного и ночного САД и ДАД, суточного индекса (СИ) и ЧСС, которые достоверно уменьшались при приеме Цитофлавина в обеих исследуемых группах по сравнению с исходными показателями; выявлено увеличение средних значений индекса времени (ИВ) и индекса площади (ИП) в обеих группах на фоне приема комбинированной терапии. Показатели средних суточных и дневных САД и ДАД, дневных и ночных ИВ, СИ, ЧСС и ночного ИП достигали показателей у лиц контрольной группы (табл. 2).

В 0-й день исследования у пациентов с ИСАГ выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ. Прием Цитофлавина сопровождался достоверным увеличением числа пациентов с ИСАГ с концентрическим ремоделированием миокарда в 1-й группе (12 чел.), средние показатели индекса массы миокарда ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ/радиуса ЛЖ имели недостоверную тенденцию к снижению в целом по группе, а также во 2-й группе (табл. 3).

В 0-й день исследования у пациентов с ИСАГ в области сифона внутренней сонной артерии выявлено достоверное снижение средней линейной скорости кровотока за счет систолической составляющей. Обнаружено увеличение показателя толщина интима-медиа общей сонной артерии у всех пациентов по сравнению с контрольной группой, который имел тенденцию к недостоверному снижению на 85-й день исследования (см. табл. 3).

В 0-й день исследования у пациентов с ИСАГ отмечено достоверное увеличение скорости распространения пульсовой волны между сердцем и плечом, между плечом и левой и правой голенью, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса между клапаном сердца и голенью, подвздошной артерией. На 85-й день исследования отмечено уменьшение всех средних показателей объемной сфигмографии в обеих группах по сравнению с исходными значениями и отсутствие различий с показателями в контрольных группах (см. табл. 3).

У пациентов с ИСАГ в 0-й день исследования выявлено наличие дислипидемии и склонности к тромбообразованию. На 85-й день исследования отмечено достоверное уменьшение уровня холестерина и холестерина в ЛПНП в обеих группах па-

циентов. Достоверное увеличение активированного частичного тромбинового времени и уменьшение протромбинового времени, фибриногена выявлено в обеих группах пациентов при значимом снижении уровня *D*-димера во 2-й группе (см. табл. 3).

Качественный состав спектра белков плазмы крови у лиц контрольной группы совпадал со спектром белков плазмы крови у исследуемых пациентов, за исключением эндотелина I, не идентифицированного в контрольной группе (табл. 4).

Выявлена динамика абс. числа лиц с экспрессией белков-маркеров прогрессирования ишемических, метаболических, дистрофических и морфогенетических процессов в сердечно-сосудистой системе у пациентов с ИСАГ на фоне терапии: снизилось абс. число пациентов с высокой экспрессией миозина X, неприлизина, ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, 1D и 1C-субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа (CACNA1D и 1C), карбоксиметил-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика исследованных пациентов с ИСАГ

Показатель	1-я группа, n=34	2-я группа, n=34
Пол (мужчины/женщины), абс. число	20/14	13/21
Возраст, лет	69,2±2,9	77,3±3,1
Масса тела, кг	66,7±1,3	69,4±1,6
Рост, см	170,3±1,9	167,5±1,3
ИМТ, кг/м ²	19,6±1,2	20,8±1,3
Давность заболевания, лет	12,3±1,5	15,7±1,9
Наличие гипертонических кризов	16 чел.	11 чел.
Факторы риска		
<i>наследственная отягощенность</i>		
АГ	34	34
сердечно-сосудистые заболевания	34	34
дислиппротеидемия	34	34
<i>наличие в анамнезе больного</i>		
сердечно-сосудистых заболеваний	25	27
дислиппротеидемии	34	34
<i>курение</i>	11	8
<i>нерациональное питание</i>	22	13
<i>ожирение</i>	–	–
<i>низкая физическая активность</i>	25	23
Данные, свидетельствующие о поражении органов-мишеней и ассоциированных клинических состояниях		
головной мозг и глаза (головная боль, головокружения, нарушение зрения, речи, транзиторная ишемическая атака, сенсорные и двигательные расстройства)	34	34
сердце (сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки)	34	34
почки (жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки)	4	5
периферические артерии (похолодание конечностей, перемежающаяся хромота)	5	8
Данные физикального обследования		
изменения сосудов глазного дна	34	34
сердце (смещение границ сердца, нарушения ритма сердца, симптомы ХСН)	34	34
периферические артерии (отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, похолодание конечностей, симптомы ишемии кожи)	8	13
сонные артерии (систолический шум)	9	12
Данные ЭКГ		
индекс Соколова–Лайона (SV_1+RV_{5-6})>38 мм	34 чел.	34 чел.
Корнельское произведение ($(RAVL+SV_5)$ мм•QRS мс)>2440 мм•мс	34 чел.	34 чел.

Динамика показателей суточного мониторингирования АД у пациентов исследуемых и контрольной групп

Показатель	1-я группа, n=34		2-я группа, n=34		Контрольные подгруппы	
	0-й день	85-й день	0-й день	85-й день	А, n=20	Б, n=20
<i>Сутки (24 ч)</i>						
САД ср., мм рт. ст.	141,2±3,4	117,6±3,5 ^{1)***2)***3)4)}	138,3±3,6	121,5±3,3 ^{1)***2)***3)4)}	121,8±1,6	119,4±1,5
ДАД ср., мм рт. ст.	78,4±1,6	72,9±2,6 ^{1)***2)***3)4)} *	73,5±1,3	69,4±2,4 ^{1)***2)***3)4)}	68,1±1,7	66,8±1,4
<i>День (08.00–22.00)</i>						
САД ср., мм рт. ст.	146,6±2,4	115,9±2,3 ^{1)***2)***3)4)}	140,4±2,0	122,1±3,5 ^{1)***2)***3)4)}	125,4±1,8	122,4±1,6
ДАД ср., мм рт. ст.	67,8±1,6	65,3±1,7 ^{1)***2)***3)4)***}	65,2±1,4	70,2±2,6 ^{1)***2)***3)4)***}	79,1±1,9	81,5±2,1
<i>Ночь (00.00–06.00)</i>						
САД ср., мм рт. ст.	130,9±3,6	119,3±2,5 ^{1)***2)***3)***4)***}	127,4±3,2	117,6±2,9 ^{1)***2)***3)***4)***}	108,6±1,2	106,7±1,1
ДАД ср., мм рт. ст.	81,8±1,4	76,2±1,2 ^{1)***2)***3)***4)***}	75,4±1,2	67,6±1,8 ^{1)***2)***3)4)***}	62,5±1,1	63,7±1,3
<i>Индекс времени, %</i>						
день	82,2±2,0	22,0±1,5 ^{1)***2)***3)4)}	85,9±1,7	25,8±1,6 ^{1)***2)***3)4)}	21,7±1,3	23,0±1,7
ночь	81,3±2,4	18,4±1,4 ^{1)***2)***3)4)}	91,2±2,2	23,9±1,4 ^{1)***2)***3)4)}	20,9±1,1	22,7±1,5
<i>Индекс площади</i>						
день	83,1±2,1	22,4±1,6 ^{1)***2)***3)4)***}	81,1±1,7	21,6±1,4 ^{1)***2)***3)4)***}	15,9±1,9	16,9±1,7
ночь	80,3±1,9	16,5±1,7 ^{1)***2)***3)4)***}	92,2±2,8	14,7±1,1 ^{1)***2)***3)4)}	13,2±1,3	13,8±1,4
<i>Суточный индекс, %</i>						
день	-1,04	15,4±0,4 ^{1)***2)***3)4)***}	-1,1	12,5±1,3 ^{1)***2)***3)4)}	17,2±0,7	14,2±1,7
ночь	-0,9	17,1±0,5 ^{1)***2)***3)4)***}	-1,1	14,2±1,5 ^{1)***2)***3)4)}	19,3±0,6	15,9±1,9
ЧСС, уд в мин	84,5±1,5	74,5±1,5 ^{1)***2)***3)4)}	86,3±1,6	77,2±1,8 ^{1)***2)***3)4)}	72,3±1,2	75,2±1,4

Примечание. n — число пациентов; ¹⁾ недостоверные различия; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; ¹⁾²⁾ вероятность различий по t-критерию Стьюдента и U-критерию по показателям СМАД: 1-я группа 0-й день / 1-я группа 30-й день; 2-я группа 0-й день / 2-я группа 30-й день; ³⁾⁴⁾ вероятность различий по t-критерию Стьюдента и U-критерию по показателям СМАД: 1-я группа 30-й день / контрольная подгруппа А; 2-я группа 30-й день / контрольная подгруппа Б

лизина, эндотелина I, активатора морфогенеза 1 и увеличилось абс. число пациентов с высокой экспрессией мозговой формы спектрина, метил-СpG-связывающего белка, аденозин-монофосфат деаминазы 1 (AMPD1), аполипротеина D, белка 2, регулирующего ишемическое прекодиционирование, γ -бутиробетаин-гидроксилазы, β_2 -адренорецепторов, цитохрома 1A2 (CYP 1A2), α -субъединицы фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF1A), дельта-рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPARD), синтазы оксида азота 3 (NOS3), рецептора А к эндотелиальному фактору роста сосудов (ЭФР А). Зарегистрирована неблагоприятная побочная реакция при приеме Цитофлавина (сухость во рту, n=2), которая отнесена к легким и предсказуемым.

Высокая эффективность комбинированного режима терапии ИСАГ в отношении показателей гемодинамики, структурной геометрии сердца и сосудов, липидо- и коагулограммы связана с изменением интенсивности экспрессии пептидов и белков в крови, свидетельствующей о регуля-

ции Цитофлавином универсальных молекулярных путей функционирования вазомоторного контроля, реологических свойств крови, эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, ангиогенеза, ишемического прекодиционирования, окислительного стресса, метаболического обеспечения тканей, синтеза и деградации факторов свертывающей и противосвертывающей систем, апоптоза в клетках. Все молекулярные пути являются ключевыми участниками процесса старения сердечно-сосудистой системы, одним из клинических проявлений которого является ИСАГ.

Снижение экспрессии миозина X в плазме крови у пациентов с ИСАГ на фоне комбинированной терапии отражает уменьшение его триггерной функции в отношении фагоцитоза при атеросклерозе в сосудистой стенке. Активатор морфогенеза 1 встраивает белок профилин в клеточную мембрану кардиомиоцитов, что приводит к полимеризации актина и цитокинезу. Уменьшение экспрессии активатора морфогенеза 1 при приеме Цитофлавина свидетельствует о снижении активации WNT

Динамика показателей эхо-КГ, УЗДГ сосудов мозга, объемной сфигмографии и лабораторных показателей у пациентов исследуемых и контрольной групп

Показатель	1-я группа, n=34		2-я группа, n=34		Контрольные подгруппы	
	0-й день	85-й день	А, n=20	А, n=20	А, n=20	Б, n=20
ТЗСЛЖ/РЛЖ	0,45±0,03	0,42±0,02 ^{1)2)3)****)}	0,46±0,03	0,44±0,02 ^{1)2)3)****)}	0,32±0,01	0,33±0,01
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	134,3±4,3	129,4±3,9 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	139,5±4,7	133,7±4,1 ^{1)2)3)****)}	117,4±3,2	123,6±3,6
Общая сонная артерия, <i>СВМ max</i> , мм	0,9±0,1	0,7±0,1 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	1,1±0,2	0,9±0,1 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	0,5±0,2	0,6±0,2
<i>V-PWV</i> , м/с	10,3±1,6	6,9±1,3 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	10,8±1,7	7,0±1,5 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	6,4±1,1	6,6±1,2
<i>L-PWV</i> , м/с	17,9±2,5	14,3±1,5 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	19,5±2,9	14,6±1,6 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	13,8±1,4	14,1±1,3
<i>R-PWV</i> , м/с	18,9±2,9	14,5±1,3 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	19,2±2,1	15,1±1,2 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	14,3±1,1	15,5±1,4
<i>CAVI1</i>	11,2±1,5	8,3±0,6 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	11,5±1,6	8,5±0,6 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	7,5±0,5	8,0±0,7
<i>CAVI2</i>	10,6±1,8	7,2±0,6 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	10,7±2,0	7,4±0,8 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	6,7±0,7	7,3±1,1
Общий холестерин, ммоль/л	6,43±0,51	4,48±0,48 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	6,86±0,57	4,76±0,50 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	3,86±0,45	3,98±0,48
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,89±0,31	2,66±0,28 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	3,91±0,29	2,77±0,31 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	2,18±0,39	2,56±0,41
АЧТВ, с	26,2±1,2	29,3±1,7 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	26,4±1,2	29,4±1,8 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	29,5±1,9	29,4±1,8
Протромбин, %	145,2±3,4	138,4±3,2 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	143,6±3,1	136,4±2,8 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	133,4±2,2	134,2±2,3
Фибриноген, мг/дл	3,8±0,1	3,5±0,1 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	3,7±0,1	3,2±0,1 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	2,7±0,1	2,8±0,1
<i>D</i> -димер, нг/мл	290,2±6,4	267,3±5,7 ^{1)2)3)4)****)}	289,6±6,6	240,3±5,5 ^{1)2)3)4)****)}	238,5±5,1	240,1±5,3

Примечание. ТЗСЛЖ/РЛЖ — индекс толщина задней стенки левого желудочка/радиус левого желудочка; *СВМ max* — толщина интима/медиа; *V-PWV* — скорость распространения пульсовой волны между сердцем и плечом; *CAVI1* — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс между клапаном сердца и голенью; *CAVI2* — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс между клапаном сердца и подвздошной артерией; *L-PWV* — скорость распространения пульсовой волны между плечом и левой голенью; *R-PWV* — скорость распространения пульсовой волны между плечом и правой голенью; АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время; *n* — число пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ¹⁾²⁾ вероятность различий по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию по показателям СМАД: 1-я группа 0-й день / 1-я группа 30-й день; 2-я группа 0-й день / 2-я группа 30-й день; ³⁾⁴⁾ вероятность различий по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию по показателям СМАД: 1-я группа 30-й день / контрольная подгруппа А; 2-я группа 30-й день / контрольная подгруппа Б

(*Wg/Int*) — сигнального пути, который способствует формированию жесткости и снижению эластичности сосудистой стенки. Уменьшение числа пациентов с ИСАГ с высокой экспрессией неприлизина в крови на фоне комбинированной терапии доказывает действие Цитофлавина в отношении активации глюкагона, энкефалинов, вещества *P*, нейротензина, окситоцина, брадикинина и активации гликолиза, устранения патологической вазоконстрикции. Прием Цитофлавина приводил к снижению экспрессии ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, интенсивности гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II и стабилизации АД, увеличению фибринолиза, снижению агрегации тромбоцитов. Показано уменьшение экспрессии *CACNA1D* и *1C* в крови у пациентов с ИСАГ на фоне комбинированной терапии, что связано с изменениями в работе молекул на уровне эндотелиоцитов, миоцитов, кардиомиоцитов и предотвращает ремоделирование миокарда и сосу-

дистой стенки. Уменьшение пациентов с экспрессией карбоксиметил-лизина на фоне Цитофлавина свидетельствует об уменьшении продуктов гликирования в сосудистой стенке и снижении жесткости сосудов. Цитофлавин уменьшает сосудосуживающее действие эндотелина 1, накопление коллагена и митогенез миофибробластов в сердечной мышце и сосудистой стенке. На рисунке представлен пример молекулярных взаимодействий эндотелина 1, который демонстрирует взаимодействие этой молекулы, отвечающей за процессы старения в кардиомиоцитах и миоцитах сосудов, с другими молекулами-участниками этого процесса.

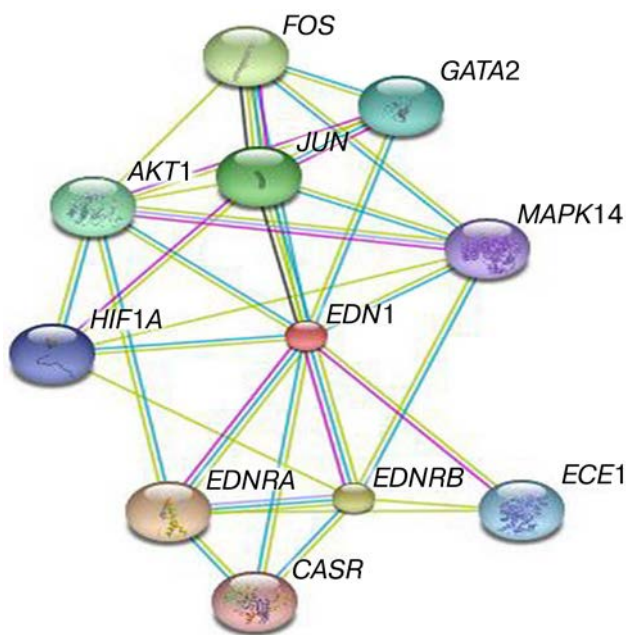
Увеличение числа пациентов с экспрессией ЭФР А в крови на фоне приема Цитофлавина свидетельствует об активации ангиогенеза, васкулогенеза, пролиферации эндотелиальных клеток, клеточной миграции, блокаде апоптоза и отражает его защитную функцию при старении сердечно-сосудистой системы. Увеличение экспрессии белка

Таблица 4

Профиль белков-маркеров ИСАГ у пациентов исследуемых и контрольной групп

Название белка	Молекулярная масса, дальтон	Контрольная подгруппа А, n=20		1-я группа, n=34		Контрольная подгруппа Б, n=20	2-я группа, n=34		Δ % *
		0-й день	85-й день	0-й день	85-й день		0-й день	85-й день	
Активатор морфогенеза 1	123396	7	18	27	18	9	28	10	-64,3
Аполипротеин D	21262	20	17	13	17	26	10	19	90
Мозговая форма спектрина	41404	15	10	5	10	10	4	7	0,75
Метил-SrG-связывающий белок	60509	18	6	3	6	16	2	4	100
Белок 2, регулирующий ишемическое прекоагулирование	56904	17	8	4	8	14	2	4	100
Миозин X	237384	3	22	25	22	2	27	18	-33,3
Неприлизин	85460	2	24	27	24	5	32	18	-43,7
γ-бутиробетаин-гидроксилаза	44687	20	15	11	15	18	13	22	69,2
ЭФР А сосудов	27042	20	8	4	8	17	9	13	44,4
Ангиотензин-превращающий фермент	149715	1	6	8	6	2	10	5	-50
β ₂ -адренорецептор	46459	20	9	7	9	15	10	14	40
Ангиотензиноген	53154	3	20	23	20	4	28	14	-50
AMPD1	90219	20	20	17	20	16	15	25	66,7
CYP1A2	58294	20	18	16	18	19	12	22	83,3
HIF1A	92670	20	14	12	14	17	10	18	80
PPARD	49903	20	20	18	20	18	24	26	8,3
SACNA1D и 1C	245141	7	26	27	26	6	29	24	-17,2
Карбоксиметил-лизин	110000	4	25	29	25	6	31	19	-38,7
NOS3, эндотелиальная	133289	20	8	5	8	17	6	12	100
Эндотелин I	24425	0	24	28	24	2	32	21	-34,4

Примечание. Δ % — прирост числа пациентов с ИСАГ с высокой экспрессией белка-маркера в крови в 1-й группе; Δ %* — прирост числа пациентов с ИСАГ с высокой экспрессией белка-маркера в крови во 2-й группе; ЭФР А — рецептор А к эндотелиальному фактору роста; AMPD1 — аденозин-монофосфат деаминаза 1; CYP1A2 — цитохром 1A2; HIF1A — α-субъединица фактора, индуцируемого гипоксией 1; PPARD — δ-рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором; SACNA1D и 1C — субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа; NOS3 — синтаза оксида азота 3



Молекулярные взаимодействия эндотелина 1

Примечание. EDN1 — эндотелин 1; EDNRA — эндотелиновый рецептор, тип А; EDNRB — эндотелиновый рецептор, тип В; FOS — *FBJ*-вирусный онкоген остеосаркомы; JUN — *jun* — онкоген; AKT1 — гомолог 1 *v-akt* вирусного онкогена тимомы; GATA2 — связывающий белок GATA2; ECE1 — эндотелин-превращающий фермент 1; HIF1A — α -субъединица фактора, индуцируемого гипоксией 1; MAPK14 — митоген-активируемая протеинкиназа 14; CASR — рецептор для переноса кальция

PPAR δ — ядерного рецептора, транскрипционного фактора для ряда генов, означает восстановление β -окисления жирных кислот в кардиомиоцитах, включение механизма защиты миоцитов сосудов от апоптоза при комбинированной терапии. Увеличение числа пациентов с экспрессией белка *HIF1A* при приеме Цитофлавина означает увеличение активности кислородных путей с быстрыми ответами на гипоксический стресс, включение генов-регуляторов ангиогенеза, вазомоторного контроля, энергетического метаболизма, апоптоза.

Увеличение числа лиц с ИСАГ с экспрессией апоD в крови связано с усилением его защитной функции в развитии феномена «ишемия—реперфузия» на фоне приема Цитофлавина. АпоD регулирует адгезивные свойства эндотелиоцитов через интрамуральные клетки в *NOTCH*-сигнальном пути на уровне клетки и участвует в регенерации нейронов. Увеличение экспрессии *CYP 1A2* у пациентов означает усиление процессов окисления простагландинов, лейкотриенов, биогенных аминов, что восстанавливает барорефлекторную чувствительность сосудов, устраняет эндотелиальную дисфункцию.

Обнаружено увеличение экспрессии эндотелиальной *NOS3* в крови пациентов на фоне комбинированной терапии, что способствовало развитию компенсаторной вазодилатации, ангиогенеза и нормализации процессов свертывания крови. Увеличение экспрессии в крови пациентов γ -бутиробетаин-гидроксилазы означает превращение *L*-карнитина в γ -бутиробетаин в мышце сердца и усиление транспорта активированных жирных кислот через митохондриальную мембрану в процессе β -окисления, активацию ацетилхолиновых рецепторов и высвобождение *NO* в кардиомиоцитах. Увеличение экспрессии β_2 -адренорецепторов на фоне Цитофлавина, активируемых катехоламинами, снижает сосудистое сопротивление и АД, интенсивность гликолиза и глюконеогенеза.

Заключение

Следовательно, обнаруженная динамика экспрессии белков крови у лиц с изолированной систолической артериальной гипертензией раскрывает молекулярную схему механизма действия Цитофлавина, составляющими которой являются нейро-, вазо- и кардиопротекторные звенья — составляющие единого геропротекторного пути развития фармакологических эффектов Цитофлавина. Нами показана необходимость внедрения эффективных комбинированных схем антигипертензивных средств с разным механизмом действия с препаратами-геропротекторами, что улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни пациента с изолированной систолической артериальной гипертензией.

Литература

1. Ивницкий Ю.Ю., Головка А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.: Лань, 1998.
2. Лукьянова Л.Д. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. М.: Медицина, 1982.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии среди населения России // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. 2001. Т. 2. С. 3–7.
4. Basile J. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation // J. clin. Hypertens. (Greenwich). 2002. Vol. 4. № 2. P. 108–112.
5. Cobain M., Pencina M., D'Agostino R., Vasan R. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study // Amer. J. Med. 2007. Vol. 120. № 7. P. 623–630.
6. Cooper-DeHoff R., Handberg E., Mancina G. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2009. № 7. P. 1329–1340.

7. *Ivanović-Krstić B., Kalimanovska-Ostrić D., Svetković-Matić D.* Aortic wall distensibility and the structure and function of the left ventricle in aged persons with isolated systolic hypertension // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 1999. Vol. 127. № 1–2. P. 10–15.

8. *Kearney P., Whelton M., Reynolds K. et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9455. P. 217–223.

9. *Pinto E.* Blood pressure and ageing // *Postgrad. Med. J.* 2007. Vol. 83. № 976. P. 109–114.

10. *Williams B., Lindholm L., Sever P.* Systolic pressure is all that matters // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9631. P. 2219–2221.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 737–745

E. A. Kartashova¹, M. G. Romantsov², I. V. Sarvilina³

**THE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF DRUG PREVENTION MECHANISMS
OF CARDIOVASCULAR AGING BY CYTOFLAVIN**

¹ Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., Rostov-on-Don 344022;

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

³ Medical centre «Novomeditsina», 74 ul. Sotsialisticheskaya, office 3, Rostov-on-Don 344002;

e-mail: isarvilina@mail.ru

The aim of the research was the search of the mechanism of Cytoflavin action in patients with isolated systolic arterial hypertension (ISAH) as the aging model. The following research methods were applied: the assessment of complaints, 24-hour arterial pressure monitoring, ultrasound diagnostic, volume sphygmography, lipid profiles and coagulogram, molecular phenotyping by MALDI-TOF-TOF-MS. The combination of Cytoflavin with standard therapy of ISAH led to the most expressed return development of clinical symptoms, the restoration of the haemodynamics, structural and geometrical parameters of cardiovascular system, indicators lipid profiles and coagulogram in the comparison with patients with ISAH, who accepted standard therapy and those of the control groups. Molecular mechanisms of Cytoflavin action, including regulation of the activity of cell signaling pathways through intermolecular interactions were found. We recommend using Cytoflavin together with the standard therapy in treatment of ISAH, which provides the action of geroprotectors for cardiovascular system.

Key words: *Cytoflavin, isolated systolic arterial hypertension, aging, mechanism of action*

С.А. Румянцева¹, Е.В. Силина², Л.А. Цукурова³, В.А. Ступин¹,
Л.В. Чичановская⁴, М.В. Назаров⁴, А.Л. Коваленко², Е.Н. Кабаева²

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; ² Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8; e-mail: silinaekaterina@mail.ru; ³ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, 350912 Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁴ Тверская государственная медицинская академия, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

В многоцентровое рандомизированное клинико-инструментальное проспективное исследование были включены 185 больных 55–75 лет (средний возраст 68 лет) — 94 мужчины и 91 женщина с церебральным инсультом. Все больные были госпитализированы в стационар в период от 6 до 24 ч от момента дебюта клинических симптомов, 42,2% больных при госпитализации имели 14 баллов и более по NIH. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1-я — 64 пациента, получавших в качестве антиоксиданта 5% раствор аскорбиновой кислоты 2 раза в сутки в рекомендованной дозе (20 мл/сут) на протяжении 20 дней; 2-я — 72 пациента, получавших энергокорректор Цитофлавин в суточной дозе 20 мл (по 10 мл внутривенно капельно 2 раза в день в течение 10 сут); 3-я — 49 пациентов, которым терапия Цитофлавином была продлена на период до 20 сут, причем с 11-х по 20-е сутки доза препарата была 10 мл/сут. Установлено, что эффективность Цитофлавина достоверно превосходит аскорбиновую кислоту. Назначение Цитофлавина в течение 10 дней сопровождалось достоверным регрессом объема церебральной ишемии в среднем на 25%, в течение 20 дней — 29%, что отражалось в лучшей динамике и исходе неврологического и функционального статусов. Аскорбиновая кислота не влияла на морфологическую динамику. У фоново тяжелых больных, получавших Цитофлавин 20 дней, которые имели в момент поступления 18–20 баллов по NIH, прослеживалась достоверная тенденция к улучшению параметров неврологического статуса.

Ключевые слова: инсульт, инфаркт мозга, объем очага ишемии, геронтология, лечение инсульта, Цитофлавин

В последние десятилетия среди основных направлений в геронтологии — науке, изучающей биологические, социальные и психологические особенности старения, и гериатрии — учению о лечении и профилактике заболеваний в пожилом и старческом возрасте — изучение разных аспектов влияния лекарств на пожилую организм [24]. Такое

внимание обусловлено тем, что только рациональная фармакотерапия позволяет соблюдать баланс эффективности и безопасности, который особенно важен у этой категории пациентов [2, 13, 15, 28], в том числе при наличии у них тяжелых форм сосудистой коморбидности, требующей многокомпонентной терапии [9, 10, 14, 16].

Рост числа сердечно-сосудистых заболеваний (сосудистой коморбидности), коррелирующий с возрастом, обусловлен прогрессированием эндотелиальной дисфункции, приводящей к системному атеросклерозу. На фоне локального и/или тотального поражения сосудов организм с трудом обеспечивает и субстратную органную перфузию и адекватное функционирование механизмов синтеза энергии [10, 15]. Если говорить о маркерах ингибирования энергосинтеза, выявляемых у пациентов пожилого возраста, то их можно подразделить на:

- клинические, реализующиеся нарушениями когнитивной, эмоциональной и двигательной сфер [7, 25];
- лабораторные, характеризующиеся гипергликемией, лактатацидозом и дисбалансом свободно-радикальных процессов с ростом уровня МДА на фоне снижения антипероксидной активности плазмы [17, 19, 20, 30];
- инструментальные, демонстрирующие наличие очагов лакунарной ишемии и других признаков хронической ишемии мозга при КТ/МРТ, а также снижение амплитуды спектра ЭЭГ и КСА ЭЭГ со сдвигом частотного диапазона в сторону медленных волн, совокупность которых является отражением депрессии электрогенеза мозга [8].

При хронической цереброваскулярной болезни эти клинико-лабораторно-инструментальные маркеры имеют тенденцию к нарастанию на про-

тяжении месяцев или лет, а при развитии острой церебральной ишемии (острый церебральный инсульт, ЦИ) они в результате депрессии энергосинтеза в зоне апоптоза или пенумбры возникают молниеносно (за минуты или часы) [4, 16, 22]. От этих процессов и мозг, и весь организм пожилого пациента не спасает даже «предварительная тренировка к ишемии/гипоксии», каковой считают хроническую ишемию мозга. Острому и хроническому снижению энергосинтеза и порождаемому им дисбалансу свободнорадикальных процессов сегодня отводится ведущая роль в поддержании постишемических расстройств. Именно в связи с тем, что процессы гибели нервной ткани, протекающие по механизмам некроза или апоптоза, напрямую обусловлены расстройствами синтеза и утилизации внутриклеточной энергии, коррекция энергетического дисбаланса является неотъемлемым компонентом терапии ЦИ любого характера и клинических симптомов хронической ишемии мозга.

Происходит это потому, что дефицит субстратной перфузии, порождаемый ишемией, ведет не к образованию АТФ и химически инертной воды, а к продукции активных пероксидных (RO_2), алкоксильных (RO), алкильных (R^*) форм свободных радикалов и активных форм триплетного кислорода. Окислительная активность, присущая этим недоокисленным субстратам, повреждает нервные клетки, и прежде всего липидные фракции их мембран, способствуя необратимой энергозависимой гибели нейронов и глиальных клеток [3, 19]. Без адекватной энергокоррекции это повреждение может приобретать прогрессирующий характер, что подтверждают данные исследований течения свободнорадикальных процессов у пациентов разного (в том числе пожилого) возраста с критическими состояниями разного генеза [31].

Арсенал фармакологических средств, которые позиционируются сегодня как энергокорректоры и/или антиоксиданты, довольно широк. И достаточно давно один из родоначальников класса антиоксидантов — аскорбиновая кислота (АК) — рассматривается как «ловушка свободных радикалов» [5, 6, 29]. Будучи, с биохимической точки зрения, энергетически выгодным субстратом окисления и стабильным донором электронов, АК при взаимодействии со свободными радикалами может проявлять свойства антиоксиданта, а L-аскорбиновая кислота, являющаяся кофактором восьми ферментативных метаболических реакций, играет важную роль в регуляции активности противовоспалительной системы, свертываемости крови, синтезе гор-

монов и катехоламинов и в нормализации проницаемости капилляров, что объясняет ее «привычное» назначение при ЦИ [29].

Однако до настоящего времени не проводилось исследований, подтвердивших клиническую реализацию биохимических эффектов АК при ЦИ у лиц пожилого возраста, для которых коррекция расстройств энергостатуса является важнейшим компонентом рациональной комплексной фармакотерапии синдромов ишемии/гипоксии. В то же время, современная фармакология не стоит на месте, синтезируя все новые препараты с энергокорректирующими и антиоксидантными свойствами. Одним из таких препаратов является «Цитофлавин» — оригинальный отечественный энергокорректор, способный эффективно купировать нейроглиальное гиперокисление у больных с ЦИ и хронической ишемией мозга. Причем его эффективность доказана не только *in vitro* и в эксперименте, но и в многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [1, 11, 12, 18, 20, 21, 23, 26, 27]. Цитофлавин — это фармакологический комплекс 1000 мг янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина (рибосина). Комплексное действие этих метаболитов и коферментов анаэробного и аэробного гликолиза позволяет достоверно повышать синтез АТФ, предотвращая прогрессирование метаболического и окислительного дисбалансов, вызванных ишемией. Положительное влияние Цитофлавина на течение ЦИ подтверждено динамикой клинической картины и регрессом дисбаланса свободнорадикальных процессов, в том числе при геморрагическом инсульте у лиц пожилого возраста [11, 12, 18, 30].

Для уточнения вопросов о сроках энергокорректирующей терапии и сравнения эффективности АК и Цитофлавина у больных пожилого возраста, на базах региональных сосудистых центров Краснодара, Твери и Москвы было проведено клинико-инструментальное исследование, целью которого стало определение оптимальной длительности разных видов энергокорректирующей терапии у больных с ЦИ.

Материалы и методы

В многоцентровое рандомизированное клинико-инструментальное проспективное исследование были включены 185 больных 55–75 лет — 94 мужчины (50,8 %) и 91 женщина (49,2 %), средний возраст — $65,8 \pm 8,2$ года ($Me=68$ лет) с ЦИ, верифицированным с помощью КТ.

Все больные были госпитализированы в стационар в период 6–24 ч от момента дебюта клинических симптомов ЦИ. Объем церебрального ишемического очага при фоновом обследовании составил в среднем $36,9 \pm 49,8$ см³ (с медианой — 16,7 см³). Наиболее частой локализацией очага была область левой средней мозговой артерии ($n=102$; 55,1%), при этом чаще поражались теменные области мозга. У 100 больных (54,1%) инсульт был атеротромботическим, у 30 (16,2%) — кардиоэмболическим, у 12 (6,5%) — гемодинамическим, у 43 пациентов (23,2%) уточнить патогенетический вариант не удалось. Эту группу составили лица пожилого возраста (старше 70 лет) с выраженной сосудистой коморбидностью. После скринингового обследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на три группы: 1-я (группа сравнения) — 64 (34,6%) пациента, получавших в качестве антиоксиданта 5% раствор АК 2 раза в сутки в рекомендованной дозе (20 мл/сут) на протяжении 20 дней; 2-я — 72 больных (38,9%), получавших энергокорректор Цитофлавин в суточной дозе 20 мл (по 10 мл в/в капельно 2 раза в день в 400 мл 0,9% NaCl в течение 10 сут); 3-я — 49 (26,5%) пациентов, которым терапия Цитофлавином была продлена на период до 20 сут, причем с 11-х по 20-е сутки доза препарата была 10 мл/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, размеру и локализации ишемического оча-

га, степени сосудистой коморбидности, а также по тяжести инсульта при госпитализации (таблица). Необходимо отметить, что подавляющее большинство больных в каждой группе составили пациенты пожилого и старческого возраста — 65–80 лет ($Me=71$ год). Так, в 1-й группе (АК) их было 63,6%, а во 2-й и 3-й (Цитофлавин) — 61,7 и 71,4%, соответственно. Все пациенты были разделены по тяжести инсульта, определяемой по классической шкале NIH. При этом 42,2% из них при госпитализации имели тяжесть 14 баллов и более по NIH, а остальные — ≤ 13 баллов.

У всех больных ЦИ был подтвержден наличием ишемического очага на КТ. В ходе исследования была использована когорта шкал, оценивающих компоненты двигательных расстройств и ментальных составляющих и позволяющих оценить динамику социальной адаптации и мобильности пациентов. Проведен многофакторный сравнительный анализ динамики состояния больных на 1-е, 10-е и 20-е сутки по шкалам NIH, индексам социальной адаптации Бартель и мобильности Ривермид, а также по модифицированной шкале Renkin и MoCA. Динамику объемов очагов ишемии определяли с помощью КТ на 1-е и 20-е сутки. В исследование были включены пациенты с ЦИ средней тяжести ($14,87 \pm 2,64$ балла по шкале NIH), чем объясняется невысокий уровень летальности, составивший в каждой группе 2,5%. Статистическая

Характеристика больных с церебральным инсультом, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (АК), n=64	2-я группа (Цитофлавин 10 сут), n=72	3-я группа (Цитофлавин 20 сут), n=49
Средний возраст, лет ($M \pm m$; Me)	65,9 \pm 8,9; 69	65,1 \pm 8,0; 67	66,9 \pm 7,2; 70
65–80 лет	72 \pm 3,02 (63,6%)	72,7 \pm 1,9 (61,7%)	72,8 \pm 2,88 (71,4%)
Мужчины, абс. число (%)	29 (45,3)	38 (52,8)	27 (55,1)
Женщины, абс. число (%)	35 (54,7)	34 (47,2)	22 (44,9)
Локализация, абс. число (%)			
ЛСМА	38 (59,4)	39 (54,2)	25 (51,0)
ПСМА	24 (37,5)	31 (43,1)	20 (40,8)
задняя МА	2 (3,1)	1 (1,4)	4 (8,2)
передняя МА	0	1 (1,4)	0
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	63 (98,4)	72 (100)	47 (95,9)
ИБС, абс. число (%)	32 (50)	46 (63,9)	26 (53,1)
Ожирение, абс. число (%)	11 (17,2)	17 (23,6)	14 (28,5)
Тяжесть по NIH, абс. число (%)			
≤ 13 баллов	34 (53,1)	46 (63,9)	27 (55,1)
14 баллов и более	30 (46,9)	26 (36,1)	22 (44,9)
Шкала Renkin (Me ; 25% / 75%)	4 (4/5)	4 (4/5)	4 (4/5)
Индекс Ривермид	1 (0/1)	1 (1/1)	1 (1/1)

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

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено значимое положительное влияние Цитофлавина на клиническую и морфологическую картину ЦИ, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста. Так, ретроспективный анализ показал, что к 10-м суткам терапии в группах, получавших Цитофлавин, выявлена более значимая динамика параметров неврологического статуса по шкале NIH по сравнению с пациентами, получавшими АК ($p < 0,05$), рис. 1.

К моменту выписки в 1-й группе (АК) тяжесть по NIH снизилась с $14,87 \pm 2,64$ до $10,2 \pm 3,0$ балла, а во 2-й и 3-й группах (Цитофлавин 10 и 20 сут) этот показатель удалось снизить с $14,8 \pm 2,65$ и $14,09 \pm 2,2$ до $6,5 \pm 2,7$ и $5,65 \pm 2,4$, соответственно.

Оценка динамики состояния пациентов разных групп по индексу социальной адаптации Бартель выявила аналогичные тенденции. Эффект от проводимой терапии во 2-й и 3-й группах (Цитофлавин) и в 1-й группе (АК) достоверно различался как на 10-е, так и на 20-е сутки (рис. 2).

При ретроспективном анализе по индексу Ривермид также была выявлена более выраженная динамика у пациентов обеих групп, получавших Цитофлавин, по сравнению с пациентами, получавшими АК. Так, к 10-м суткам показатели по индексу Ривермид составили $2,0 \pm 1,09$ в 1-й группе (АК) и $3,88 \pm 2,16$ во 2-й группе (Цитофлавин 10 сут), $p = 0,0001$, а к 20-м суткам достигали значения $5,6 \pm 1,8$ во 2-й и 3-й группах (Цитофлавин) и всего $2,87 \pm 1,28$ в 1-й группе (АК). И это при том, что фоновые значения шкалы достоверно не отличались, составляя в 1-й группе (АК) 1, а во 2-й и 3-й (Цитофлавин) — 1,1.

При оценке динамики размеров очагов церебральной ишемии за 20 сут лечения установить регресс объема удалось у 29,8% пациентов 1-й группы (АК), у 78,6% 2-й группы (10-дневного назначения Цитофлавина) и у 85,1% 3-й группы пациентов, получавших Цитофлавин 20 сут ($p < 0,05$). У остальных больных (70,2; 21,4; 14,9%, соответственно) размер инсульта увеличился или не изменился. Необходимо отметить, что в 1-й группе (АК) уменьшение размеров оча-

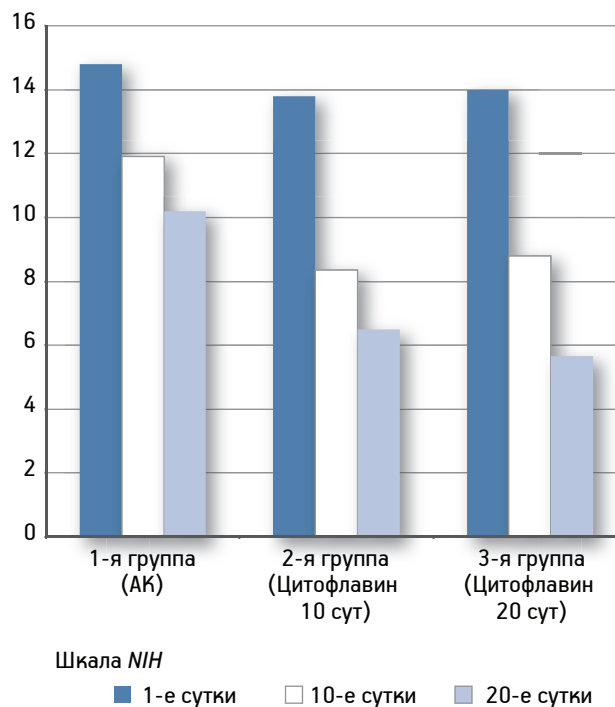


Рис. 1. Динамика параметров неврологического статуса по шкале NIH у больных трех групп

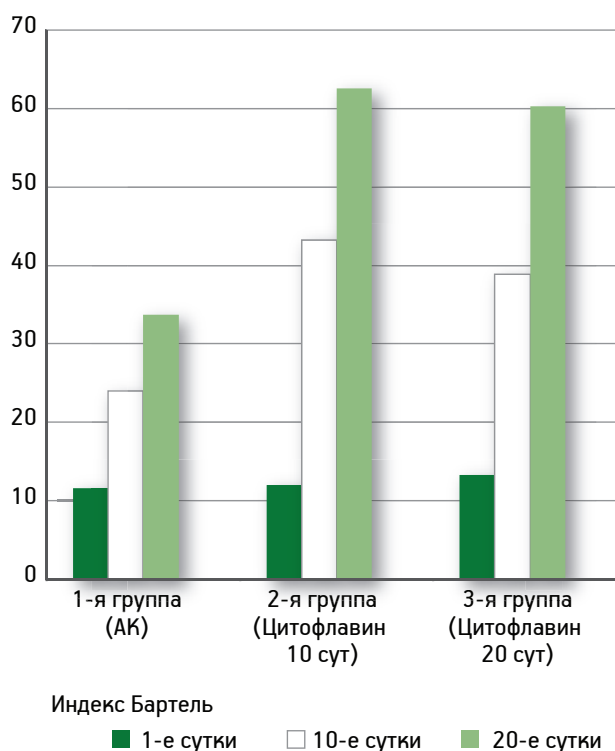


Рис. 2. Динамика уровня социальной адаптации по индексу Бартель у больных трех групп

га ишемии прослежено у больных старше 65 лет в 67% случаев; во 2-й группе (Цитофлавин 10 сут) — в 72% и в 3-й группе (Цитофлавин 20 сут) — в 74%. Таким образом, было установлено, что наибольшая частота регресса объема

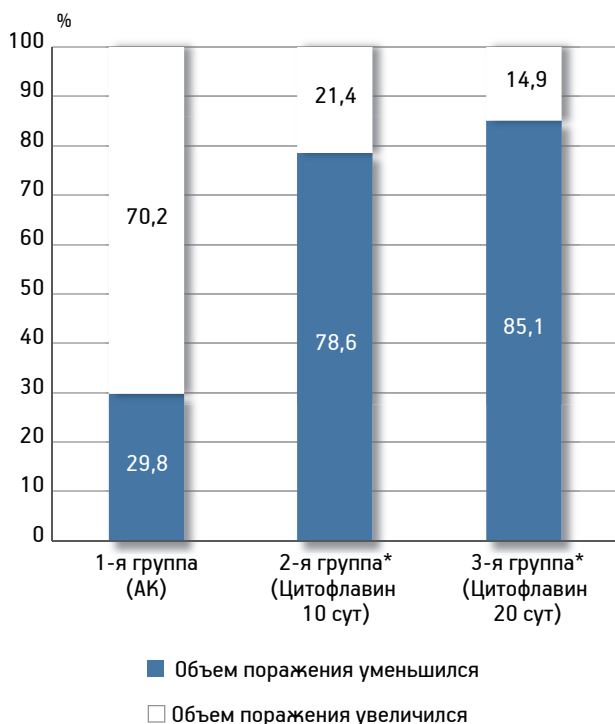


Рис. 3. Доля пациентов разных групп, у которых увеличился и уменьшился размер ишемического очага (* отличие от 1-й группы при $p < 0,001$)

очагового поражения мозга с 1-е по 20-е сутки острого ЦИ прослежена именно среди пациентов пожилого возраста, что говорит о сохранении у них адаптационного потенциала, усиливающегося при проведении адекватной и длительной энергокорректирующей терапии (рис. 3).

Об этом же свидетельствовало наличие прямых корреляций между выраженностью регресса очагов ишемии и степенью динамики неврологического и функционального статусов пациентов. Так, к 20-м суткам исследования регресс неврологической симптоматики по шкале NIH составил в среднем 4 балла в 1-й группе (АК), 7 — при 10-дневном и 8 — при 20-дневном курсе Цитофлавина (2-я и 3-я группы), что демонстрирует достоверное позитивное влияние более длительной энергокорректирующей терапии ($p < 0,05$). Аналогичные изменения были зарегистрированы по индексам Бартель и Ривермид и модифицированной шкале Renkin ($p < 0,05$). Градация шкалы Renkin оценивает состояние больных в диапазоне от 0 (отсутствие симптомов) до 5 баллов (грубое нарушение жизнедеятельности: прикованность к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала). Так, к 20-м суткам по шкале Renkin 0–1 бал был зарегистрирован у 14,3 % больных в 1-й группе (АК), у 20,4 % —

при 10-дневном (2-я группа) и у 21,3 % — при 20-дневном (3-я группа) курсе Цитофлавина. Тяжесть в 5 баллов отмечена у 8,9 % больных 1-й группы (АК), у 2,9 % — при 10-дневном (2-я группа) и ни у одного больного 3-й группы (20-дневного курса Цитофлавина, $p < 0,05$). К моменту выписки по индексу социальной адаптации Бартель удовлетворительный функциональный исход (75–100 баллов) зарегистрирован у 20,3 % пациентов 1-й группы (АК), у 45,7 % — 2-й группы (Цитофлавин 10 дней, $p < 0,05$) и у 47,3 % пациентов 3-й группы (Цитофлавин 20 дней, $p < 0,05$).

Заключение

Необходимость максимально раннего восстановления двигательных функций пациентов, переносивших и перенесших острый инсульт, особенно пациентов пожилого возраста, обусловлена ростом у них числа осложнений из-за длительной иммобилизации. Именно длительность постинсультной иммобилизации коррелирует у пациентов пожилого возраста с более частым возникновением гипостатических пневмоний, венозных тромбозов, ТЭЛА и синдрома полиорганной недостаточности.

Результаты исследования говорят о том, что на сегодняшний день в клинической неврологии имеется реальное средство стабилизации энергетического гомеостаза, улучшающее результаты лечения церебрального инсульта, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста. Об этом говорят клинические результаты энергокорректирующей терапии в группах пациентов, получавших Цитофлавин, которые достоверно превосходят результаты в группе пациентов, получавших аскорбиновую кислоту, что объясняется разными механизмами борьбы с дисбалансом свободнорадикальных процессов и окислительным стрессом, характерным для этих препаратов. Так, аскорбиновая кислота активно связывает свободные радикалы, но, будучи хорошим донором электронов, ее избыток в присутствии некоторых активных радикалов может не только стимулировать уже текущие, но и инициировать свободнорадикальные реакции, что делает этот препарат в условиях тяжелого метаболического дисбаланса потенциально опасным проокислителем [3, 5, 16, 29]. Цитофлавин же уменьшает число свободных радикалов, задействуя их в процессах аэробного и анаэробного гликолиза, что позволяет уменьшать число свободных радикалов, одновременно получив больший объем энергии АТФ даже в условиях субстратной недостаточности.

В нашем исследовании удлинение курса парентерального применения Цитофлавина до 20 сут не привело к достоверной динамике результатов. Однако у фоново тяжелых больных, имевших в момент поступления 18–20 баллов по NIH, прослеживалась достоверная тенденция к улучшению параметров неврологического статуса.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонификации комплексной антиоксидантной энергокорректирующей терапии, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с явлениями сосудистой коморбидности, так как она позволяет стабилизировать механизмы синтеза энергии на церебральном и системном уровнях, улучшая результаты лечения самой тяжелой формы цереброваскулярной болезни, каковым является церебральный инсульт.

Литература

1. Агафьина А.Н., Румянцева С.А., Скоромец А.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) // *Врач*. 2006. № 1. С. 60–65.
2. Анисимов В.Н. Эволюция концепций в геронтологии. М.: Эскулап, 1999.
3. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // *Сорос образ.* журн. 2001. Т. 7. № 4. С. 21.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. М.: Медицина, 2001.
5. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Михайлова Н.А. Коррекция свободнорадикального окисления — патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр.* (Инсульт). 2009. № 10. С. 65–68.
6. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов // В сб.: *Клиническая фармакология: Избранные лекции*. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
7. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
8. Румянцева С.А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности. М.: Соверо-пресс, 2002.
9. Румянцева С.А., Силина Е.В., Свищева С.П. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации // *Журн. неврол. и психиатр.* (Инсульт). Вып. 2. 2013. Т. 111. № 9. С. 43–49.
10. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. М.: Мед. книга, 2012.
11. Румянцева С.А., Федин А.И., Болевич С.Б., Силина Е.В. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте // *Неврол. журн.* 2007. Т. 12. № 5. С. 51–56.
12. Румянцева С.А., Болевич С.Б., Силина Е.В. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга // *Журн. неврол. и психиатр.* 2010. Т. 110. № 8. С. 16–21.
13. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* 2012. Т. 11. № 6. С. 50–55.
14. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // *Рац. фармакотер. в кардиол.* 2013. № 9 (3). С. 317–322.
15. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: *Клин. рук. М.: Мед. книга*, 2013.
16. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Рациональная фармакотерапия при сосудистой патологии: *Клинический практикум по лекарственной терапии*. М.: Мед. книга, 2014.
17. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А. С. и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения // *Анналы клин. и экспер. неврол.* 2012. Т. 6. № 4. С. 26–29.
18. Румянцева С.А., Федин А.И., Силина Е.В. и др. Клиническая эффективность и показатели оксидантного стресса при лечении Цитофлавином больных инфарктом мозга // *Неврол. журн.* 2008. № 5. Т. 13. С. 44–47.
19. Силина Е.В. Закономерности течения свободнорадикальных процессов при критических состояниях (патофизиологические, диагностические и терапевтические аспекты): *Дис. докт. мед. наук*. М.: РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2012.
20. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр.* 2011. № 12. Т. 111. Вып.2. С. 36–42.
21. Силина Е.В., Румянцева С.А., Ступин В.А. и др. Энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии // *Журн. неврол. и психиатр.* 2013. № 10. С. 72–78.
22. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Иванова Г.Е. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в РФ // В сб.: *Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями»*. Ярославль, 2011. С. 13–32.
23. Скоромец А.А., Танащян М.М., Румянцева С.А. и др. Астенический синдром у больных с церебральным атеросклерозом: подходы к терапии (многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) // *Врач*. 2006. № 14. С. 31–34.
24. Сурнина О.Е. Геронтология (медико-биологический и психологический аспекты): *Учеб. пособие*. Екатеринбург, 2009.
25. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. и др. *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005.
26. Суслина З.А., Румянцева С.А., Танащян М.М. и др. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга // *Журн. неврол. и психиатр.* 2011. Т. 111. № 3. С. 25–30.
27. Суслина З.А., Румянцева С.А., Федин А.И. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии — хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) // *Проф. и клин. мед.* 2005. № 3. С. 7–14.
28. Углов Ф.Г. *Человеку мало века*. М.: Наука, 2002.
29. Halliwell B., Gutteridge J.M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
30. Silina E. V., Rummyantseva S. A., Bolevich S. B. Energy correction of hemorrhagic stroke in elderly patients // *Adv. Geront.* 2014. Vol. 4. № 1. P. 62–66.
31. Stanner S.A., Hughes J., Kelly C.N., Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis' // *Publ. Hlth Nutr.* 2004. P. 407–422.

*S. A. Rumyantseva¹, E. V. Silina², L. A. Tsukurova³, V. A. Stupin¹, L. V. Chichanovskaya⁴,
M. V. Nazarov⁴, A. L. Kovalenko², E. N. Kabaeva²*

MODERN METHODS OF ENERGY HOMEOSTASIS CORRECTION IN ELDERLY PATIENTS

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow 117997;

² I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya ul., Moscow 119991;

e-mail: silinaekaterina@mail.ru; ³ S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 167 ul. 1 Maya, Krasnodar 350912, Russia; ⁴ Tver State Medical Academy, 4 Sovetskaya ul., Tver 170100

In the multicenter randomized clinical-instrumental prospective study 185 patients aged 55–75 years (mean age 68 years) with 94 men and 91 women with cerebral infarction were included. All the patients were hospitalized in the period from 6 to 24 hours from the time of the debut of clinical symptoms, 42,2% of patients scored 14 and above on NIH scale on admission. Patients were randomized into 3 groups: 1st group consisted of 64 patients treated as an antioxidant by 5% solution of ascorbic acid 2 times a day the recommended dose (20 ml/day) for 20 days; 2nd group consisted of 72 patients who received energy monitor Cytoflavin in a daily dose of 20 ml (10,0 ml/drip 2 times a day for 10 days); 3rd group consisted of 49 patients with Cytoflavin therapy extended to 20 days, moreover from 11th to 20th day the dose was 10 ml/day. Cytoflavin treatment was more efficient than ascorbic acid, which can be explained by different pharmacologic mechanisms. Treatment with Cytoflavin for 10 days resulted in a significant decrease of ischemia zone volume by 25% in average, treatment with Cytoflavin for 20 days — by 29%, which manifested in better outcomes in neurologic and functional status. Ascorbic acid demonstrated no effect on morphologic parameters. Patients having at the time of admission 18–20 points according to the NIH and treated with Cytoflavin for 20 days demonstrated significant trend towards improvement of the parameters of the neurological status.

Key words: *stroke, cerebral infarction, volume of ischemic focus, gerontology, stroke treatment, Cytoflavin*

Т. М. Явишева, С. Д. Щербаков

ВОЗНИКНОВЕНИЕ МЕЛАНОМЫ И РАКА У ЛИЦ 20–60 ЛЕТ НА ФОНЕ НОРМАЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА КАМБИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОНАХ

ЗАО «Р-Фарм», 123317 Москва, ул. Тестовская, 10; e-mail: Javisheva@rambler.ru

У лиц 20–60 лет пролиферация и дифференциация клеток происходит в морфофункциональной зоне в электрическом поле, создаваемом 12 парами материнских и дочерних клеток, получившихся при делении камбиальных клеток. При этом в дочерних клетках экспрессируется SH2 домен Src, необходимый как для построения цитоскелета клетки и дифференциации, так и для активизации тирозиназы и пигментообразования. Если в организме, несмотря на высокое содержание камбиальных клеток, создаются условия для усиления активности тирозиназы, то доля Src, участвующая в построении цитоскелета, может снизиться до критического уровня, что приведет к развитию злокачественной опухоли. Если действие стимулирующего фактора довольно сильное, то пролиферация злокачественных клеток начнется на стадии меланоцитов и возникает меланома. Если действие факторов продолжительное и несильное, то пролиферируют более отдаленные потомки дочерних клеток и возникает раковая опухоль. Для того, чтобы произошла нормальная дифференциация злокачественно измененных дочерних клеток, необходимо заблокировать тирозиназу. При этом все SH2 домены пойдут на образование цитоскелета клетки.

Ключевые слова: морфофункциональная зона в 20–60 лет, тирозиназа, меланома, рак, глутатион

В предыдущих наших работах предложена схема пролиферации и дифференциации клеток в системе морфофункциональных зон у лиц разного возраста [3, 5]. Процессы пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток во всех возрастных группах происходят в эпителиальной морфофункциональной зоне, состоящей из двух субъединиц. Каждая субъединица в возрастных группах 20–40 и 41–60 лет содержит по 11–12 камбиальных клеток, а старше 75 лет — семь клеток. Деление камбиальных клеток в субъединице зоны происходит не одновременно. Сначала делятся первые шесть клеток, а потом другие шесть в одной и той же субъединице зоны. Образовавшиеся эпителиальные дочерние клетки при делении первых шести камбиальных клеток не вытягиваются в электри-

ческом поле, то есть не подвергаются дифференциации. Лишь при делении всех 12 камбиальных клеток одной и той же субъединицы происходит дифференциация дочерних клеток. Следовательно, электрическое поле, образованное шестью парами материнских и дочерних клеток, не производит дифференциации эпителиальных дочерних клеток.

Выше показано, что в пожилом возрасте, особенно после 75 лет, происходит резкое снижение численности камбиальных клеток до семи, что близко к пороговому уровню (шесть клеток), при котором дифференциация клеток отсутствует. Действие разных факторов может вызвать падение численности этих клеток до критического уровня, что приводит к развитию злокачественной опухоли у таких пациентов. Однако опухоль возникает у пациентов и в более молодом возрасте, при этом у них, так же как у пожилых, за счет неблагоприятных факторов снижается численность камбиальных клеток в морфофункциональной зоне до шести. Но у этих пациентов злокачественная опухоль может развиваться и без снижения числа камбиальных клеток. При этом остаются неясными вопросы, касающиеся патогенеза злокачественной опухоли в таких случаях. Кроме того, встает вопрос, почему у данных лиц в одних случаях возникает меланома, а в других — рак. Для поиска ответа обобщили собственный экспериментальный материал по изучению нормальной и патологически измененной эпителиальной ткани [3, 5], что позволило теоретически обосновать возникновение этих злокачественных нозологических форм на фоне нормального числа камбиальных клеток и возможность их лечения.

Далее будет рассмотрено функционирование камбиальных клеток в возрасте 20–60 лет с нормальным числом камбиальных клеток в каждой субъединице эпителиальной зоны. Ранее нами показано, что огромное влияние на дифференциацию эпителиальных дочерних клеток оказывает строма

[5]. В ней находятся такие же морфофункциональные зоны, камбиальные клетки которых делятся одновременно с камбиальными клетками эпителия. Функция стромы сводится к расслаблению кортекса эпителиальных клеток, спазмированных за счет своих факторов роста, в результате чего эпителиальные дочерние клетки получают возможность растягиваться в электрическом поле и дифференцироваться.

В процессе дифференциации клеток в морфофункциональной зоне принимают участие два ключевых белка — *Src*-тирозинкиназа и *RhoA* (один из малых G-белков) [5]. Дочерние клетки стромы при помощи своих факторов роста воздействуют на эпителиальные клетки и активизируют в них через ряд посредников *SH3* домен *Src*. Затем *Src* фосфорилирует белок $p190$ *RhoGAP*, который инактивирует *RhoA*. В результате, происходит ослабление взаимодействия актина с миозином, что приводит к релаксации кортекса эпителиальных клеток и возможности их растяжения в электрическом поле. Но расслабление кортекса является лишь подготовительным этапом к дифференциации. Необходима система микротрубочек и промежуточных филаментов, растягивающих ядро, что обусловит раскручивание определенных локусов хромосом, ответственных за ту или иную дифференциацию.

Нами показано, что эти микрофиламенты разбиваются в клетке в момент растяжения расслабленного кортекса эпителиальной клетки в электрическом поле. Так, растяжение клетки ведет к активному отщеплению от мембран пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи) экзоцитозных пузырьков для встраивания в плазматическую мембрану и к выделению неактивной *Src*, локализованной на этих мембранах. Вблизи пластинчатого комплекса, на центросоме образуются микротрубочки, нуклеация которых происходит в больших белковых комплексах, куда входят *Src*, *PI3K* (трифосфоинозиткиназа) и γ -тубулин. *Src* слабо взаимодействует с γ -тубулином, так как имеет к нему низкую афинность. Активная *PI3K* взаимодействует с γ -тубулином, фосфорилируя его и делая доступным для взаимодействия с *Src*. При этом неактивная *Src* присоединяется к активному фосфотиозиновому участку γ -тубулина при помощи своего *SH2* домена, необходимого для стабильного соединения димеров тубулина через *SH2* группу. В результате, активизируется киназная доля *SH2* домена. В связи с этим, развивается система микротрубочек и промежуточных филаментов, образование которых зависит от микротрубочек.

Итак, в дочерних эпителиальных клетках при воздействии на них факторов роста фибробластов активизируется *SH3* домен *Src*, необходимый для релаксации их кортекса, а при растяжении в электрическом поле происходит активизация *SH2* домена *Src*, необходимого для их непосредственной дифференциации. Таким образом, в эпителиальных клетках при растяжении усиливается экспрессия *Src*, но при этом *RhoA* остается умеренно выше *Src*. Одновременно с растяжением дочерней клетки, в ее цитоплазме появляются глыбки пигмента темно-коричневого цвета и тонкая сеть отростков, свидетельствующие об активизации в ней тирозиназы и пигментообразования [4]. Если растяжение дочерней клетки отсутствует, что наблюдают сразу же после деления камбиальной клетки, то нет и окрашивания на тирозиназу. Следовательно, пигментообразование начинается в момент растяжения клетки и экспрессии в ней *SH2* домена *Src*, то есть этот домен принимает непосредственное участие в транскрипции и активизации тирозиназы.

Действительно, в эпителиальных клетках *RhoA* умеренно выше *Src*, что обуславливает растяжение этих клеток и раскручивание петель ДНК ближе к теломерам и определяет их эпителиальную дифференциацию [3]. Поэтому в этих же участках становится возможной транскрипция генов, кодирующих тирозиназу.

Для активизации тирозиназы необходимо ее фосфорилирование, которое происходит на участках, связанных с пластинчатым комплексом [2]. Учитывая факт активизации тирозиназы в момент растяжения, можно сделать вывод, что фосфорилирование осуществляется за счет находящейся здесь активной *Src*. Следовательно, степень экспрессии *SH2* домена *Src* определяет транскрипцию и активизацию тирозиназы. Поэтому различный конституциональный уровень экспрессии *Src*-киназы в организме будет определять преобладание эумеланина или феомеланина у человека. Так, нормальный уровень конституциональной экспрессии *Src* обеспечит наличие большого количества активной тирозиназы, которая будет катализировать гидроксирование тирозина в ДОФА и окисление последнего в ДОФА-хинон, лейко-ДОФА-хром. Кроме того, высокая активность тирозиназы окислит сульфгидрильные группы белков, тем самым заблокирует белки, не давая им присоединиться к образуемому меланину. Действительно, присоединение белка изменило бы его конфигурацию и ослабило бы взаимодействие с ферментом. Отсутствие соединения с белками дает

возможность дальнейшему образованию индол-5,6-хинона, полимеризация которого приводит к образованию меланина.

Феомеланин образуется у людей, у которых конституциональная экспрессия *Src*-киназы в организме находится на более низком уровне, чем у людей с эумеланином. При этом будет образовываться меньшее количество активной тирозиназы, которая сможет окислить тирозин лишь до стадии ДОФА-хинона. К нему затем неферментативно присоединяется цистеин посредством сульфгидрильной группы, так как сниженное количество тирозиназы не может ее окислить и инактивировать. Присоединение цистеина изменит конфигурацию ДОФА-хинона, что остановит дальнейшее меланинообразование. В результате этого образуется 5-S-цистеинил-ДОФА, который является мономерной единицей полимера феомеланина.

Интересно отметить, что меланосомы с эумеланином имеют более удлиненную форму, чем с феомеланином. Это свидетельствует о том, что генетически запрограммированная экспрессия *Src* в организме людей с феомеланином менее выражена, что приводит к активизации *RhoA* и усиливает спазм этих структур. Об этом свидетельствует также тот факт, что инкорпорация тирозиназы в меланосому при образовании эумеланина происходит на более поздних стадиях ее развития, чем при феомеланине. Действительно, при нормальной конституциональной активности *Src*, не резко снижающей *RhoA*, будет происходить регулярное отпочковывание премеланосом от гладких мембран гранулярного эндоплазматического ретикула. Поэтому образовавшаяся тирозиназа будет включаться в меланосому определенной стадии зрелости. В случае сниженной конституциональной активности *Src*, активность *RhoA* будет повышаться, что приведет к усилению спазма мембран эндоплазматического ретикула и замедлению отщепления премеланосом. В связи с этим, образовавшаяся тирозиназа будет включаться в меланосому, имеющую более ранние стадии развития.

Таким образом, в эпителиальной ткани деление камбиальной клетки проходит через этап образования меланоцита (дочерней клетки). При этом *SH2* домен *Src*-киназы, столь необходимый для формирования микротрубочек и промежуточных филаментов, участвует не только в сборке цитоскелета и дифференциации клеток, но и в образовании и активизации тирозиназы, необходимой для пигментообразования.

По мере продвижения меланоцита (дочерней клетки) по направлению к базальным клеткам, в нем усиливается активность *RhoA* за счет микроокружения, а экспрессия *Src* падает. Следовательно, меланоциты в базальном слое будут терять свою тирозиназную активность. Поэтому действие различных агентов, усиливающих или ослабляющих синтез тирозиназы, зависит от того, на какое звено направлено его действие — на *Src* или *RhoA*.

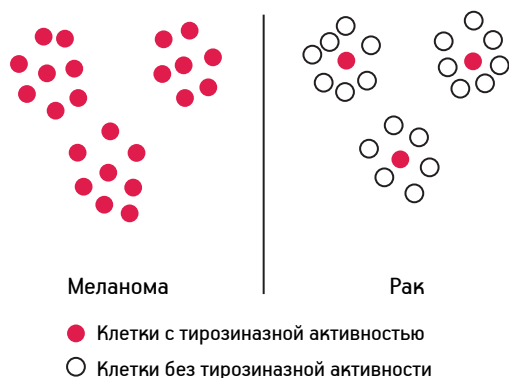
Нами ранее выявлено, что пролиферация и дифференциация клеток происходит в эпителиальной морфофункциональной зоне, на работу которой оказывают влияние разные факторы — физические, химические, гормональные, травмы, возраст [5]. Если в результате действия этих факторов число камбиальных клеток у лиц 20–60 лет снизится до порогового уровня (шесть клеток), то дифференциация дочерних клеток отсутствует и возникает злокачественная опухоль. При этом в дочерних клетках не происходит достаточной активизации *SH2* домена *Src*, необходимого для их дифференциации. После 60 лет, как указывалось выше, численность камбиальных клеток в каждой субъединице зоны постепенно снижается и достигает семи у людей старше 75 лет, что также близко к пороговому уровню и увеличивает риск возникновения злокачественной опухоли у пожилых людей. Следовательно, действие разных факторов, обуславливающих канцерогенез, направлено, в первую очередь, на снижение экспрессии *SH2* домена *Src* в дочерней клетке до критического уровня, недостаточного для развития цитоскелета клетки, и для этого может быть необязательным снижение числа камбиальных клеток.

Так, в возрастных группах 20–40, 41–60 лет при нормальном числе камбиальных клеток (12) синтез тирозиназы под действием каких-либо факторов может усиливаться. Поэтому в этих условиях будет увеличиваться расходование *Src* на фосфорилирование тирозиназы, что снизит участие *SH2* домена *Src* в образовании цитоскелета. Если доля этого домена снизится до критического уровня, то дифференциация будет отсутствовать и возникнет злокачественная опухоль. Эффект будет такой же, как и при снижении численности камбиальных клеток. Усиленный синтез тирозиназы происходит чаще у людей с конституционально низким уровнем активности *Src*-киназы, поэтому люди, у которых преобладает феомеланин, чаще заболевают меланомой и раком кожи. Если фактор, активизирующий тирозиназу, очень сильный (например, мощное УФ-облучение), то при значительном сни-

жении *SH2* домена резко повысится экспрессия *RhoA* в цитоскелете клетки.

Нами показано, что от соотношения экспрессии *Src* и *RhoA* зависит не только дифференциация, но и пролиферация клеток. Клетки пролиферируют лишь в том случае, если экспрессия *RhoA* в них выше умеренного превышает *Src* [5]. Это обусловлено тем, что *Src*-киназа инактивирует *RhoA*, поэтому повышенная экспрессия белка *RhoA* ведет к тому, что большая часть *RhoA* останется активной. В результате, образуется больше формин и микротрубочек, обеспечивающих митоз. Следовательно, дочерние клетки на стадии меланцитоза, то есть на самых ранних этапах своего развития, начнут активно пролиферировать, что приведет к развитию меланомы (рисунок). Если действие активизирующих факторов несильное и продолжительное по времени, то активность *SH2* домена будет снижаться постепенно. Следовательно, злокачественность и активная пролиферация проявятся в более отдаленных потомках дочерних клеток, не имеющих уже тирозиназной активности, что приведет к развитию рака. Особенно опасен период наибольшей эстрогенной активности (30–50 лет), когда усиливается влияние эстрогенов на ткани, так как эстрогены напрямую активизируют *Src*-киназу и, тем самым, увеличивают тирозиназную активность клеток.

Таким образом, при меланоме активно размножаются дочерние клетки (меланоциты), получившие сразу же при делении камбиальной клетки и имеющие тирозиназную активность. При раке интенсивно делятся более отдаленные потомки дочерних клеток, потерявшие тирозиназную активность. Но в том и другом случае источником злокачественного перерождения являются дочерние клетки, имеющие тирозиназную активность, которые



Развитие меланомы и рака с учетом тирозиназной активности дочерних клеток

и представляют собой так называемые стволовые клетки опухоли.

Итак, в опухолевой ткани степень активизации *SH2* домена *Src* недостаточна для дифференциации. Следовательно, для того, чтобы исправить это положение, необходимо усилить экспрессию этого домена в этих клетках. В связи с тем, что этот домен участвует одновременно в активизации тирозиназы и сборке цитоскелета, необходимо блокировать тирозиназу, чтобы все количество *SH2* домена использовалось для построения цитоскелета с целью дифференциации. Одним из блокаторов тирозиназы является глутатион, содержащий сульфгидрильную группу (*SH*) за счет входящей в его состав аминокислоты цистеина. В клетке он находится в восстановленном и окисленном состоянии. Восстановление окисленного глутатиона происходит за счет источников водорода, вырабатываемых в процессе обмена веществ в организме. Одной из функций глутатиона является связывание медь-содержащих ферментов. Известно, что активный центр тирозиназы содержит два катиона меди, каждый из которых ориентирован с помощью трех гистидиновых остатков. Имидазольная группа гистидина в молекуле тирозиназы взаимодействует с катионами меди, обеспечивая функциональную активность фермента. Однако *SH*-группы отличаются исключительно высокой реакционной способностью [1]. Конкурентно вытесняя имидазольную группу, *SH*-группа глутатиона будет взаимодействовать с атомом меди, при этом происходит образование меркаптидов. Но глутатион довольно легко восстанавливается в клетке, что может привести к его отсоединению от активного центра тирозиназы и активизации последней. Для того, чтобы поддерживать взаимодействие глутатиона с тирозиназой и ее блокаду, необходимо блокировать восстановление глутатиона путем его контакта с различными акцепторами электронов, например йодом, являющимся наиболее физиологичным для организма. Следовательно, введение йода в организм приведет к блокаде тирозиназы, а *SH2* домены *Src* при этом будут использоваться лишь на дифференциацию, поэтому все злокачественно измененные дочерние клетки, которые являются центрами роста опухоли, будут дифференцированы, что обусловит прекращение злокачественного процесса.

Литература

1. Торчинский Ю. М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы. М.: Наука, 1971.

2. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии. М.: Мир, 1981.

3. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Особенности пролиферации и дифференциации камбиальных и дочерних клеток морфофункциональных зон в нормальном эпителии и раке в возрастном аспекте // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 605–613.

4. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Голубева И. С. и др. Взаимосвязь эпидермальных меланоцитов и клеток Лангерганса с камбиальными клетками эпидермиса // Бюл. экпер. биол. 2012. Т. 153. № 3. С. 346–349.

5. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Эпителиально-стромальные морфофункциональные зоны: структура и функции. М.: РАМН, 2013.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 753–757

T. M. Yavisheva, S. D. Scherbakov

MELANOMA AND CANCER EMERGENCE IN PERSONS OF 20–60 YEARS AGAINST NORMAL QUANTITY OF CAMBIAL CELLS IN MORPHOFUNCTIONAL ZONES

JSC «R-Farm», 10 ul. Testovskaya, Moscow 123317; e-mail: Javisheva@rambler.ru

In age groups from 20 to 60 years cell proliferation and differentiation happen in the morphofunctional zone in the electric field excited by 12 pairs of mother and daughter cells, which have turned out at cambial cells division. Thus in daughter cells the *Src SH2* domain necessary both for cytoskeleton formation and tyrosinase activation is activated. If the conditions for strengthening of tyrosinase activity are created in organism, despite the high maintenance of cambial cells, the portion of *Src* participating in the cytoskeleton building can decrease to critical level that will lead to development of a malignant tumor. If action of a stimulating factor is quite strong, proliferation of malignant cells begins at a stage of melanocyte, and a melanoma occurs. If action of factors is long and not strong, more remote descendants of daughter cells proliferate, and a cancer appears. For the purpose of normal differentiation of malignant modified daughter cells, it is necessary to block tyrosinase. Thus all *SH2* domains will go on cell cytoskeleton formation.

Key words: *morphofunctional zones in 20–60 years persons, tyrosinase, melanoma, cancer, glutathione*

Л. Е. Голованова¹, М. Ю. Бобошко², Н. Ю. Тахтаева¹, Е. В. Жилинская²

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ТУГОУХОСТИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Городской гериатрический медико-социальный центр, Городской сурдологический центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148; e-mail: lgolovanova@inbox.ru; ² Лаборатория слуха и речи Научно-исследовательского центра I Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 5

В статье приведены данные о реабилитационных мерах при тугоухости у лиц старшего возраста, проживающих в социальных домах Санкт-Петербурга, проанализированы потребности в слухопротезировании в зависимости от возраста и степени снижения слуха. Рассмотрены проблемы электроакустической коррекции слуха и возможности повышения ее эффективности в рассматриваемой возрастной группе.

Ключевые слова: пресбиакузис, реабилитация, слуховые аппараты, социальные дома

По данным ВОЗ, нарушения слуха выявляют у 6–8 % населения земного шара. С возрастом резко возрастает распространенность нарушений слуха. Так, А. Davis (1997), описывая распространенность нарушений слуха среди жителей Великобритании, установил, что 80 % от общего числа лиц с нарушениями слуха составили лица старше 60 лет [12]. Согласно данным датских исследователей, в возрастной группе 70 лет и старше нарушения слуха выявляют у 40–70 % людей [16]. Американские ученые указывают, что 13–60 % американцев пожилого возраста страдают нарушениями слуха [11, 14]. То, что сведения о распространенности тугоухости колеблются в достаточно широких пределах, во многом связано с отсутствием систематического учета взрослых лиц с нарушениями слуха [8]. Однако, несмотря на некоторые различия в цифрах, исследования, проведенные в разных странах мира, подтверждают достаточно высокий уровень распространенности нарушений слуха у лиц пожилого возраста.

По данным Министерства здравоохранения РФ, в Российской Федерации в 2011 г. были зарегистрированы 75 477 больных старше трудоспособного возраста с кондуктивной и нейросенсорной тугоухостью, что составило 235 на 100 тыс. соответствующего населения, а в 2012 г. — 77 802 (239,9 на 100 тыс.) [6].

Социальный характер последствий тугоухости связан с тем, что около 20 % информации об окружающем мире человек получает именно с помощью органа слуха. Нарушение коммуникативных возможностей человека в связи со снижением или полным отсутствием слуха приводит не только к социальной дезадаптации, но и к снижению интеллекта. Нарушения слуха являются основной причиной ограничения способности к общению, обучению, трудовой деятельности, полноценной активности в каждодневных жизненных ситуациях.

В прошлые годы лечение тугоухости было, в основном, консервативным. В настоящее время все шире используют хирургические методы воздействия. Это операции на стремени при отосклерозе, на лабиринте при болезни Меньера, слухоулучшающие операции при хронических средних отитах. В последние годы широкое внедрение в практику получили такие вмешательства, как кохлеарная имплантация, использование имплантируемых устройств среднего уха и имплантируемых слуховых аппаратов костной проводимости. Тем не менее, эффективная реабилитация во многих случаях может быть оказана только с помощью обычных слуховых аппаратов воздушного (реже — костного) звукопроводения и сурдологической коррекции. Слухопротезирование, как метод компенсации недостатка слухового восприятия, сохраняет значение социальной важности, так как возвращает тугоухих людей к активной жизни в обществе.

Целью настоящего исследования явилось изучение потребности в реабилитационных мероприятиях лиц пожилого и старческого возраста, страдающих тугоухостью.

Материалы и методы

Исследование проводили в девяти социальных домах разных районов Санкт-Петербурга.

Указанные учреждения представляют собой жилые дома, заселение в которые осуществляют по договору социального найма. Их особенностью является то, что одинокие люди преклонного возраста, занимая в них небольшие отдельные квартиры, могут получать всестороннюю помощь в службах социального, медицинского и культурно-бытового обслуживания, размещенных непосредственно в помещениях этого же дома. Программа по созданию социальных домов, проводимая в Санкт-Петербурге с 1995 г., является одним из направлений социальной защиты одиноких граждан пенсионного возраста.

Всего были обследованы 229 жителей 49–98 лет из социальных домов, из которых 87,3 % (200 чел.) — женщины и 12,7 % (29 чел.) — мужчины. Все обследованные были разделены на возрастные группы: 1-я — 55–74 года (76 чел.); 2-я — 75–84 года (102 чел.); 3-я — старше 85 лет (51 чел.).

С помощью специально разработанных анкет, заполняемых врачом, регистрировали данные анамнеза (обращали внимание на давность тугоухости, заболевания ушей в прошлом, профессиональные и наследственные факторы, наличие сопутствующих болезней, использование методов медицинской и социальной реабилитации нарушений слуха), после чего проводили осмотр ЛОР-органов, акуметрию. Затем всем пациентам, независимо от наличия жалоб на снижение слуха, выполняли тональную пороговую аудиометрию (установление порогов воздушного и костного звукопроведения в стандартном диапазоне частот) посредством клинического аудиометра «GSI 68» («Grason-Stadler», США), оценивали необходимость реабилитационных мер в связи с тугоухостью и их эффективность.

Результаты и обсуждение

Как показали данные тональной пороговой аудиометрии, среди обследованных лиц нормальный слух обнаружен лишь в 18,3 % случаев (42 чел.), I степень тугоухости — у 34,1 % (78 чел.), II степень — у 24,5 % (56 чел.), III степень — у 16,6 % (38 чел.), IV степень и глухота — у 6,5 % (15 чел.). Здесь и далее приведены сведения о степени снижения слуха на лучше слышащее ухо. Оценку степени тугоухости осуществляли в соответствии с рекомендацией ВОЗ (1997) на основании пороговых величин по воздушной проводимости для частот 500; 1000; 2000 и 4000 Гц — определяли их среднее арифметическое для каждого уха в отдель-

ности. Если это значение составляло 26–40 дБ, устанавливали диагноз тугоухости I степени; 41–55 дБ — II степени; 56–70 дБ — III степени; 71–90 дБ — IV степени; более 90 дБ — глухоты [10].

При оценке данных опроса о проводимых ранее реабилитационных мерах у пожилых людей было установлено, что 14 % (32 чел.) от числа всех обследованных ранее получали курсы медицинской реабилитации тугоухости, принимали препараты, стимулирующие слуховую функцию, проходили физиотерапевтическое лечение. Женщин было больше — 14,5 % (29 чел.), чем мужчин — 10,35 % (3 чел.).

Одним из самых эффективных методов социальной реабилитации при тугоухости является слухопротезирование. Показанием для использования слуховых аппаратов (СА) является, в первую очередь, субъективный дискомфорт, связанный со снижением слуха, что зависит от условий жизни человека и его социального статуса. Если пожилой человек работает и его трудовая деятельность связана с необходимостью вербального общения, или если он посещает лекции и другие мероприятия, где ему на слух необходимо воспринимать информацию, то дискомфорт он будет испытывать даже при небольшой степени потери слуха. В связи с этим, врач-сурдолог при назначении лечебных и реабилитационных мер ориентируется не только на степень снижения слуха, но и на социальные условия жизни пациента.

В ходе нашего исследования было выявлено, что из 109 человек, у которых имела место II степень тугоухости и выше, рекомендации использования СА были даны 104 обследованным. В силу различных причин, среди которых необходимость дополнительного обследования, наличие тяжелой сопутствующей патологии, категорический отказ от использования слухового аппарата, пяти обследованным слухопротезирование не было рекомендовано. Таким образом, нуждаемость в слухопротезировании по социальным показаниям составила 45,4 % (104 чел.) среди всех обследованных. Вместе с тем, пользовались СА лишь 16,6 % (38 чел.). При анализе нуждаемости в СА в зависимости от пола было установлено, что мужчины нуждаются в слухопротезировании несколько чаще — 55,2 % (16 чел.), чем женщины — 44 % (88 чел.). Причем если слухопротезирование чаще было показано мужчинам, то среди пользователей СА большинство составляли женщины — 89 % (34 чел.).

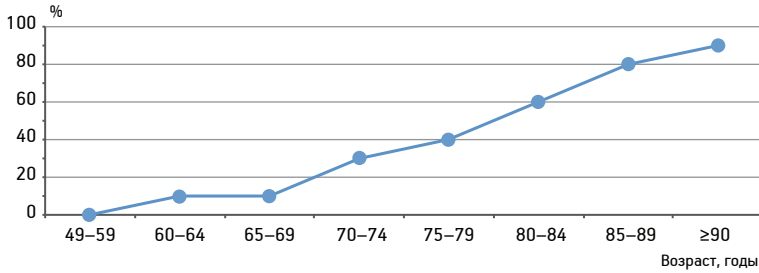


Рис. 1. Нуждаемость в слухопротезировании в зависимости от возраста

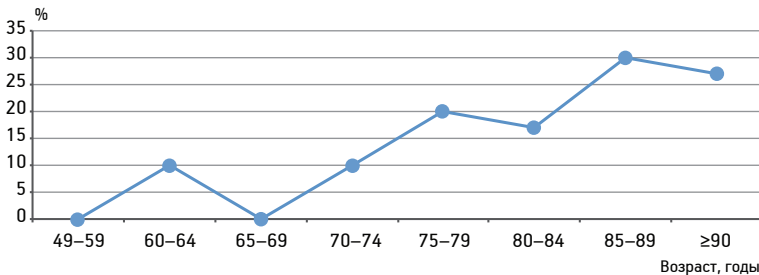


Рис. 2. Частота использования слуховых аппаратов в зависимости от возраста

С высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) было показано, что с возрастом нуждаемость в СА увеличивается (рис. 1). Так, в 1-й возрастной группе слухопротезирование было рекомендовано в 17,1% случаев (13 чел.), во 2-й — в 46,2% (47 чел.), в 3-й — в 86,3% (44 чел.).

В ходе нашего исследования статистически достоверно ($p < 0,001$) установлено, что с увеличени-

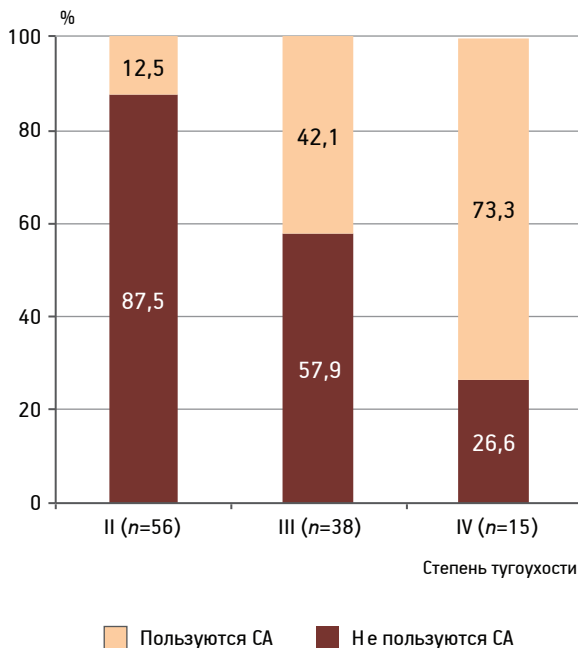


Рис. 3. Частота использования слуховых аппаратов (СА) в зависимости от степени тугоухости

ем степени тугоухости врачи чаще рекомендуют использование СА. Если при II степени тугоухости слухопротезирование было рекомендовано в 93% случаев (52 чел.), при III — в 97,4% (37 чел.), то при IV степени потери слуха и глухоте — в 100% (15 чел.).

При анализе частоты использования СА в зависимости от возраста было выявлено, что она достоверно ($p < 0,001$) нарастает с возрастом (рис. 2). Так, в 1-й возрастной группе пользователей СА было 6,6% (5 чел. из 76), во 2-й — 18,6% (19 из 102 чел.), в 3-й — 27,5% (14 чел. из 51).

С высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) было установлено, что среди обследованного контингента лиц частота использования СА растет по мере увеличения степени тугоухости (рис. 3). При II степени тугоухости на лучше слышащее ухо пользователей аппаратами было 12,5%, при III — 42,1%, при IV степени и глухоте — 73,3%.

С возрастом растет продолжительность использования СА ($p < 0,01$). Эти данные представлены на рис. 4. Так, если в 1-й возрастной группе никто из лиц, имеющих СА, не пользовался им более 10 лет, то во 2-й возрастной группе пользователей СА более 10 лет было 2%, в 3-й — 3,9%.

Изучение распространенности нарушений слуха имеет большое значение для развития сурдологической помощи населению. Наше исследование показало, что у 81,7% лиц старше 55 лет, проживающих в социальном доме, имело место снижение слуха, а в 47,6% случаев оно было социально значимым. Возрастную тугоухость принято рассматривать как результат биологического процесса старения тканевых элементов слухового анализатора и постоянного действия на него внешнего шума [7, 9]. Достоверное повышение порогов слуха с возрастом подтверждало инволютивный характер тугоухости и в нашем исследовании. Однако у обследованных нами лиц физиологический процесс старения усугублялся дополнительными вредными факторами: работа в шумных условиях (53,8%), перенесенные в прошлом отиты (28,2%), наличие сопутствующих соматических заболеваний (100%), в том числе тяжелых и осложненных форм (20,5%). Все это могло послужить причиной высокой частоты встречаемости тугоухости среди обследованного контингента лиц.

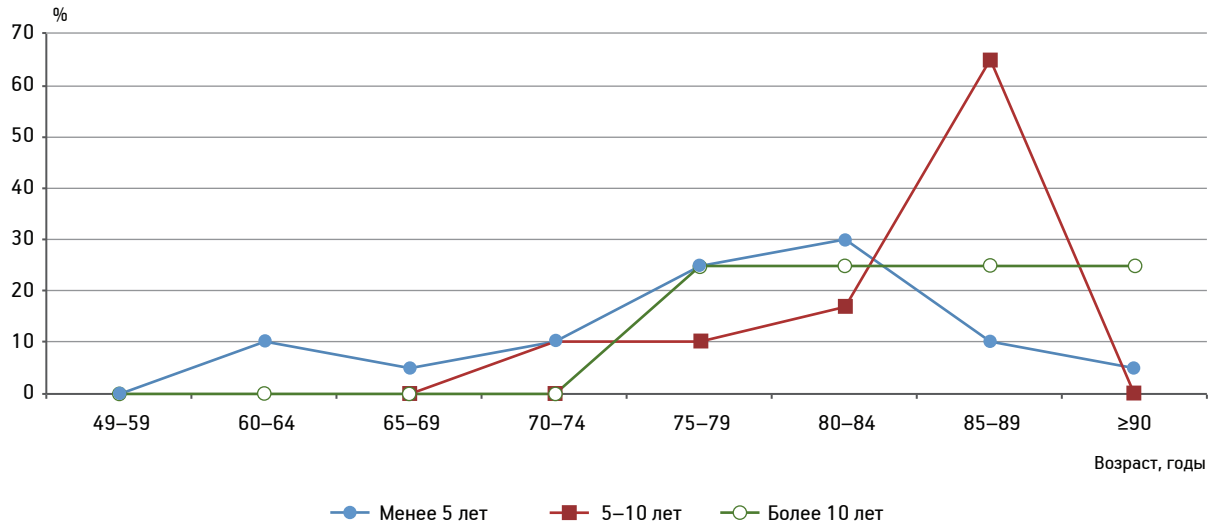


Рис. 4. Продолжительность использования слуховых аппаратов в зависимости от возраста

Поскольку лечение хронической сенсоневральной тугоухости направлено, главным образом, на стабилизацию патологического процесса, эффективная реабилитация пациентов с такой формой тугоухости возможна лишь посредством электроакустической коррекции слуха. Как показали результаты аудиологического обследования, 104 чел. (45,4 %) нуждались в слухопротезировании по социальным показаниям, из них лишь 38 (16,6 %) пользовались слуховыми аппаратами. Причиной этого может быть как низкая доступность сурдологической помощи (очередь на прием к сурдологу составляет до нескольких месяцев), так и психологический барьер. У многих людей преклонного возраста снижается способность усваивать новый материал, уменьшается умственная работоспособность, нарушается память, появляются расстройства зрения и тонкой моторики рук. Все это осложняет использование слухового аппарата лицами пожилого и старческого возраста, у которых патологический процесс может затрагивать все уровни слуховой системы [1, 2]. Для повышения эффективности слухопротезирования у таких пациентов требуется длительная работа различных специалистов (медиков, сурдопедагогов), меры по улучшению активной памяти, а нередко и медикаментозная терапия для повышения речевой разборчивости и сокращения периода адаптации к слуховому аппарату [3, 4].

Важным аспектом проблемы слухопротезирования являются сроки начала использования СА с момента развития тугоухости. Доказано, что уменьшение стимуляции слуховых зон коры приводит к вторичной депривации и, соответственно,

к меньшей разборчивости речи в слуховом аппарате, а следовательно, к худшему прогнозу [13, 15]. Раннее слухопротезирование препятствует нарушению социальных связей, которое постепенно может стать необратимым. Позднее протезирование часто усугубляется когнитивными, зрительными и двигательными расстройствами, что весьма затрудняет адаптацию к СА [5]. Данные нашего исследования указывают на то, что потребность в слухопротезировании растет с возрастом, а также по мере увеличения степени тугоухости. Так, если в возрастной группе 55–74 года СА были рекомендованы в 17,1 % случаев, то в старшей возрастной группе (85 лет и старше) — в 86,3 %. Это еще раз доказывает важность аудиологического обследования пожилого населения с той целью, чтобы реабилитационные меры назначались своевременно, когда эффективность их максимально высока.

Выводы

Распространенность тугоухости среди лиц старше 60 лет, проживающих в социальных домах, достигает 81,7 %, причем в 47,6 % случаев выявляются нарушения слуха, требующие электроакустической коррекции.

Недостаточная обеспеченность слуховыми аппаратами (слухопротезированы лишь 16,6 % обследованных лиц при нуждаемости 45,4 %) требует расширения штата сурдологической службы Санкт-Петербурга для взрослого населения, улучшения санитарно-просветительной работы по вопросам электроакустической коррекции слуха.

Высокая степень потребности в слухопротезировании требует более широкого охвата пожилого населения диагностическими мерами. Раннее выявление тугоухости позволит повысить эффективность реабилитации и улучшить качество жизни большого числа лиц с нарушениями слуха.

Литература

1. Бобошко М.Ю., Ефимова М.В. Аспекты топической диагностики поражения слуха при пресбиакузисе // Рос. оторинолар. 2011. № 3. С. 23–26.
2. Бобошко М.Ю., Голованова Л.Е., Тахтаева Н.Ю., Ефимова М.В. Возрастные нарушения слуха и особенности их коррекции // Рос. оторинолар. 2011. № 4. С. 30–33.
3. Голованова Л.Е. К вопросу об оказании сурдологической помощи взрослому населению Санкт-Петербурга // Рос. оторинолар. 2011. № 5. С. 34–40.
4. Гуненков А.В. Подходы к реабилитации пациентов, начинающих пользоваться слуховыми аппаратами // Вестн. оторинолар. 2004. № 4. С. 52–53.
5. Гуненков А.В. Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // Вестн. оторинолар. 2007. № 3. С. 33–35.
6. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин): Стат. материалы. Ч. VII. М., 2013. С. 33–34.
7. Лопотко А.И., Плужников М.С., Атамуратов М.А. Старческая тугоухость. Ашхабад: Ылым, 1986.
8. Отвагин И.В. Эпидемиологические аспекты нарушения слуха у лиц трудоспособного возраста Центрального федерального округа // Вестн. оторинолар. 2004. № 5. С. 33–35.
9. Сагалович Б.М. Общая семиотика тугоухости // В кн.: Тугоухость / Под ред. Н.А. Преображенского. М.: Медицина, 1978. С. 168–220.
10. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина, 2013.
11. Agrawal Y., Platz E.A., Niparko J.K. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults // Int. Med. 2008. Vol. 164. № 14. P. 1522–1530.
12. Davis A.C. Epidemiology // In: Scott–Brown's Otolaryngology. Oxford, 1997. Vol. 2. P. 21–38.
13. Kiessling J., Kollmeier B., Diller G. Versorgung und Rehabilitation mit Hörgeräten. Stuttgart: Thieme, 2008.
14. Mangham C.A., Yarrington C.T. Hearing disorders. Boston: Ed. Nothorn J.L., 1996.
15. Mueller H.G., Ricketts T.A., Bentler R. Modern hearing aids. San Diego: Plural Publishing, 2014.
16. Parving A. Hearing problems — what do general practitioners do? // Ugeskr. Laeger. 1996. Vol. 158. № 37. P. 5145–5147.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 758–762

L. E. Golovanova¹, M. Yu. Boboshko², N. Yu. Takhtaeva¹, E. V. Zhilinskaya²

REHABILITATION IN ELDERLY PEOPLE WITH HEARING LOSS

¹ Saint-Petersburg Geriatric Medical Center, Municipal Audiology Center, 148 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103; e-mail: lgolovanova@inbox.ru; ² I. P. Pavlov 1st State Medical University, 6–8, bld. 5, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022

Data about rehabilitation in hearing impaired elderly people living in nursing houses in Saint-Petersburg are presented in the article. Hearing aid demand depending on age and degree of hearing loss is analyzed and problems of electro acoustic correction of hearing loss and possibilities to increase its efficacy in studied age group are discussed as well.

Key words: *presbycusis, rehabilitation, hearing aids, nursing houses*

*А. В. Барсуков, Д. В. Глуховской, М. П. Зобнина, М. А. Мирохина, В. Т. Дыдышко,
В. Н. Васильев, В. П. Кицышин, В. В. Тишко*

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО ПРОГНОЗА У ЛИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: avbarsukov@yandex.ru

В статье рассмотрены современные представления о прогностическом значении различных типов левожелудочковой гипертрофии. Отмечена роль взаимодействия демографических, гемодинамических, регуляторных, интракардиальных факторов в формировании особенностей прогноза у пациентов с различными типами гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Представлены данные собственных исследований, свидетельствующие о том, что величина массы миокарда левого желудочка имеет не менее важное, чем принадлежность к концентрическому или эксцентрическому типу ГЛЖ, значение в прогнозировании отдалённого общего исхода у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью. Приведены некоторые данные о левопредсердной дилатации как неотъемлемом компоненте сердечно-сосудистого континуума при эссенциальной гипертонии. В обзоре показан патогенетический и прогностический вклад ассоциированных с гипертонией и абдоминальным ожирением метаболических нарушений в развитие структурно-функциональных нарушений со стороны левых отделов сердца. Освещены вопросы долговременного прогноза у пожилых пациентов с метаболическим синдромом с учетом особенностей геометрии левого желудочка.

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, левое предсердие, возраст, дислипидемия, метаболический синдром, прогноз

Считается твёрдо установленным, что лица пожилого возраста значительно превосходят представителей более молодых возрастных групп по частоте регистрации летальных исходов от всех причин вследствие коронарных осложнений и мозгового инсульта. Одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний считается эссенциальная гипертония. Общемировая статистика убедительно свидетельствует о существовании фактически линейной зависимости между возрастом популяции и распространённостью гипертонии [12, 13, 33].

Совокупная доля взрослых лиц в общепопуляционном масштабе, имеющих высоко нормальное или повышенное кровяное давление, составляет

60–70%. Существует отчетливая закономерность, выражающаяся в изменении соотношения встречаемости предгипертонии и гипертонии в пользу последней по мере увеличения возраста участников популяционных исследований [55]. При условии существования совокупности факторов сердечно-сосудистого риска пожилой возраст имеет весьма весомое значение [36, 38].

Неоспоримым служит положение о роли гипертонии, выступающей в качестве фактора патогенеза поражения органов-мишеней и связанных с ним осложнений — церебральных, ретинальных, коронарных, почечных [1, 50, 58, 64]. В этом отношении особого внимания заслуживает гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), распространённость которой среди лиц с повышенным АД составляет приблизительно 40% (12–70%) [15, 18, 24]. Убедительно доказано, что с возрастом у исследуемой как мужской, так и женской популяции увеличивается доля тех субъектов, у которых индекс массы миокарда ЛЖ превышает нормальные значения [69].

Присутствие электрокардиографических и/или ультразвуковых критериев ГЛЖ свидетельствует о возможности отнесения пациента к категории так называемого высокого кардиоваскулярного риска, отражая понимание вклада избыточной массы миокарда ЛЖ в достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений и летальности [27, 34, 67]. Установлено, что частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений среди больных с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ≥ 125 г/м² почти в 2,5 раза превышает таковую у лиц с меньшей величиной этого показателя [63]. Вместе с тем, показано, что регресс ГЛЖ, достигаемый при помощи современных лекарственных и немедикаментозных подходов, ассоциируется с достоверным улучшением прогноза пациентов с гипертонией [23, 46]. Считается твёрдо установленной ассоциация ГЛЖ

и почечной дисфункции, имеющей также весомое значение в предопределении прогноза [53, 61, 62].

Левожелудочковая гипертрофия представляет собой гетерогенную категорию в рамках гипертензивного поражения органов-мишеней. В ряде крупных проспективных и пилотных исследований внимание специалистов было привлечено к изучению вклада того или иного варианта геометрии ЛЖ в общий и сердечно-сосудистый прогноз. Так, данные восьмилетнего отрезка Фремингемского исследования, основанные на наблюдении 3 216 пациентов старше 40 лет, показали, что концентрическая ГЛЖ характеризуется худшим общим прогнозом по сравнению с другими вариантами remodelирования этой камеры сердца [41, 43].

Данные собственных наблюдений за когортой из 279 мужчин (средний возраст 36 лет), разделённых по признаку принадлежности к категории кардиоваскулярного риска по Фремингемской шкале, показали наличие существенных различий в офисных величинах САД, уровня холестерина сыворотки крови и отсутствие значительных различий в основных эхо-КГ-показателях (диаметр левого предсердия, ИММЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ, фракция выброса ЛЖ) у лиц низкого и среднего риска [65]. В дополнительно отобранной группе лиц с избыточной массой тела (43 мужчины, средний возраст 40 лет) с эссенциальной гипертензией I степени и эугликемией натощак, разделённых на две подгруппы в зависимости от уровня глюкозы плазмы в 60-минутной точке стандартного глюкозотолерантного теста ($<8,6$ или $\geq 8,6$ ммоль/л), также не было отмечено каких-либо различий в показателях структурно-функционального состояния ЛЖ [19]. Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о том, что, несмотря на присутствие различных факторов сердечно-сосудистого риска, включая эссенциальную гипертензию, левожелудочковая гипертрофия, систолическая дисфункция ЛЖ развиваются в течение достаточно длительного времени, занимающего годы, порой, десятилетия. Более чувствительным (возникающим ранее других) индикатором гипертензивного поражения сердца служит диастолическая дисфункция ЛЖ.

В девятилетнем исследовании J. Chali и соавт. (1991) была установлена приоритетная роль высокого ИММЛЖ в предопределении прогноза у пациентов (средний возраст 57 лет) с гипертензией в сочетании с коронарной болезнью сердца и без таковой [31]. Авторы этой работы обратили внимание на большее прогностически неблагоприятное значение концентрического варианта ГЛЖ. По данным А. О. Конради и соавт. (2005), по-

лученным в результате пятилетнего наблюдения за когортой пациентов с исходно неосложнённой эссенциальной гипертензией, наиболее значимыми признаками, определяющими сроки достижения комбинированной конечной точки (смерть + инсульт + инфаркт миокарда), служат возраст пациентов и толщина задней стенки ЛЖ [11].

В результате собственного пятилетнего ретроспективного наблюдения за 491 больным с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [4], в соответствии с дизайном исследования исходно разделённых на три группы в зависимости от особенностей геометрии ЛЖ (229 человек с концентрической ГЛЖ, средний возраст на момент включения в исследование $63,6 \pm 6$ лет; 202 пациента с эксцентрической ГЛЖ, средний исходный возраст $63,6 \pm 6$ лет; 60 субъектов без ГЛЖ, средний исходный возраст 65 ± 7 лет), было установлено, что доли умерших составили 37; 35 и 20 %, соответственно (1-я ко 2-й группе, $\rho > 0,05$; 1-я к 3-й и 2-я к 3-й, $\rho < 0,01$). Пациенты основных групп с условно-полярными вариантами ГЛЖ на момент включения в исследование были сопоставимы по ряду позиций, в частности по возрасту, полу, ИМТ, продолжительности анамнеза АГ, ИММЛЖ, уровню АД, характеру коморбидной патологии.

Повозрастная оценка смертности лиц с различными вариантами геометрии ЛЖ в зависимости от декады возраста на момент включения их в исследование (диапазон 50–80 лет) показала, что худший прогноз соответствовал той категории участников, возраст которых при инициации наблюдения находился в диапазоне 60–69 лет. Так, пятилетняя смертность составила: при включении в исследование в возрасте 50–59 лет — у лиц без ГЛЖ — 10 %, у лиц с концентрической ГЛЖ — 25 %, у субъектов с эксцентрической ГЛЖ — 24 %; в возрасте 60–69 лет — у лиц без ГЛЖ — 50 %, у лиц с концентрической ГЛЖ — 45 %, у субъектов с эксцентрической ГЛЖ — 42 %; в возрасте 70–79 лет — у лиц без ГЛЖ — 40 %, у лиц с концентрической ГЛЖ — 30 %, у субъектов с эксцентрической ГЛЖ — 34 % [9].

Смертность в группах лиц с концентрической и эксцентрической ГЛЖ имела практически линейную зависимость от величины состояния систолической функции ЛЖ. Так, при среднегрупповом (в общей выборке субъектов с различными типами ГЛЖ) показателе пятилетней летальности, составившим 36 %, доля умерших с фракцией выброса < 40 % оказалась равной 57 %. Уровень общей смертности у пациентов как с концентрической,

так и с эксцентрической ГЛЖ характеризовался U-образной зависимостью от состояния диастолической функции ЛЖ. Так, при ретроспективной стратификации участников исследования с увеличенной ММЛЖ (393 человека с синусовым ритмом) с учетом исходных значений ультразвукового показателя трансмитрального кровотока (V_e/V_a) оказалось, что наименьшая летальность в ходе последующего наблюдения присуща субъектам, имевшим величину такового в диапазоне 0,9–0,99 ед. Пятилетняя летальность среди последних составила 25 % при среднегрупповом уровне смертности, равным 36 % [9].

Важным итогом нашего ретроспективного наблюдения явилось заключение о том, что ММЛЖ играет не меньшую (если не большую) предсказующую роль в отношении долговременного прогноза, нежели принадлежность к концентрическому или эксцентрическому типу ГЛЖ. Данные о пятилетней летальности участников исследования в зависимости от исходной величины ИММЛЖ представлены на рис. 1.

Гипертрофия миокарда любого происхождения потенциально аритмогенна [35, 59]. Сообщается о том, что наличие признаков ГЛЖ на ЭКГ служит независимым фактором риска внезапной смерти как у мужчин (увеличение риска в 6 раз), так и у женщин (увеличение риска в 3 раза) [47]. В крупных обсервационных исследованиях установлено, что градация желудочковых нарушений ритма по частоте и прогностической значимости коррелирует с ММЛЖ, верифицируемой по данным ЭКГ и УЗИ [47, 54]. При наличии левожелудочковой гипертрофии пароксизмальная желудочковая тахикардия может рассматриваться как независимый фактор риска внезапной сердечной смерти у лиц с высоким кровяным давлением [48, 66]. По существующим представлениям, это положение в большей мере применимо для субъектов с концентрической гипертрофией. Высказываются суждения о том, что аритмогенные свойства исходно эксцентрической ГЛЖ выражены в меньшей степени, чем гипертрофии, сопровождающейся высокой относительной толщиной стенок ЛЖ даже при отсутствии дилатации его полости [25].

С этой точки зрения заслуживает внимания работа J. Kunisek (2008) [44], в которой были изучены аритмогенные особенности различных типов ГЛЖ при неосложненной гипертензии. Тщательный отбор участников исследования с исключением таких потенциально аритмогенных заболеваний и состояний, как застойная сердечная недостаточность, коронарная болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии, миокардит,

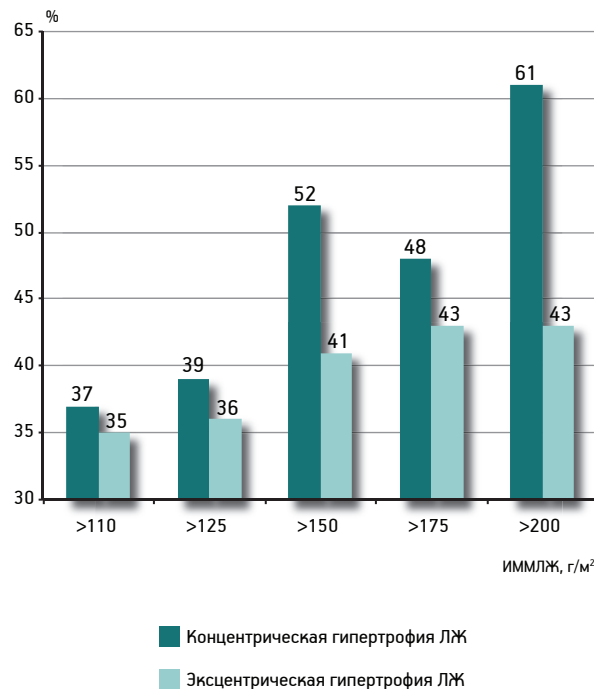


Рис. 1. Пятилетняя летальность пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от исходного индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)

сахарный диабет, алкоголизм, нефропатия, бронхолегочные заболевания, тиреоидные дисфункции, прием лекарственных препаратов с аритмогенным действием, повлиял на результаты исследования. Авторы не продемонстрировали существенных различий в показателях желудочковой эктопической активности среди лиц с асимметричной септальной ГЛЖ, симметричной концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Сходные результаты были получены и некоторыми другими исследователями [52].

Твёрдо доказано, что степень ГЛЖ напрямую взаимосвязана с размером левого предсердия [56]. У пациентов с выраженной концентрической ГЛЖ наблюдают большее количество суправентрикулярных экстрасистол по сравнению с лицами с незначительной концентрической ГЛЖ [45]. Эксцентрическая ГЛЖ сопровождается существенно большей степенью дилатации левого предсердия, хотя выраженность суправентрикулярной эктопии при таком типе гипертрофии практически не отличается от аналогичных нарушений ритма у лиц с концентрической ГЛЖ.

Фремингемское исследование продемонстрировало прирост частоты встречаемости фибрилляции предсердий на 45 % по мере увеличения ИММЛЖ на каждые 40 г/м² [39]. В последующем было установлено, что утолщение стенки ЛЖ

на 4 мм сопровождается увеличением риска фибрилляции предсердий на 28 %, а сам факт присутствия ГЛЖ продолжает ассоциироваться с возрастанием риска фибрилляции предсердий в 3–4 раза [57]. Левопредсердное ремоделирование служит неотъемлемым компонентом сердечно-сосудистого континуума у пациентов с гипертонической болезнью. При изучении ультразвуковых особенностей левых отделов сердца в выборке из 407 пациентов с гипертонией нами была получена фактически линейная взаимосвязь объема левого предсердия, индексированного по площади поверхности тела, и возраста в диапазоне 40–75 лет [6].

В ходе собственного ретроспективного пятилетнего наблюдения пациентов с АГ нами была установлена прогностическая значимость размера левого предсердия (на момент инициации наблюдения) независимо от исходных особенностей гипертонического ремоделирования ЛЖ [4]. Оказалось, что среди умерших в ходе последующего пятилетнего исследования пациентов с концентрической ГЛЖ исходный переднезадний размер левого предсердия составил $4,39 \pm 0,57$ см, среди выживших — $3,87 \pm 0,35$ см ($p < 0,001$). Среди умерших пациентов с эксцентрической ГЛЖ исходный переднезадний размер левого предсердия составил $4,49 \pm 0,57$ см, среди выживших — $3,98 \pm 0,29$ см ($p < 0,001$). Среди умерших в ходе наблюдения пациентов без ГЛЖ исходный переднезадний размер левого предсердия составил $4,21 \pm 0,64$ см, среди выживших — $3,56 \pm 0,14$ см ($p = 0,003$).

В результате выполненного нами анализа 1 034 историй болезни стационарно обследованных лиц с гипертонией (средний возраст 59 лет) в 29 % случаев был обнаружен увеличенный (то есть ≥ 29 мл/м²) индексированный по площади поверхности тела объем левого предсердия ($35,1 \pm 6,8$ мл/м²), а у 71 % — нормальный ($22, \pm 3,4$ мл/м²). Лица без дилатации левого предсердия характеризовались достоверно меньшими величинами ИММЛЖ по сравнению с пациентами с атриомегалией (136 ± 23 и 157 ± 23 г/м², соответственно, $p < 0,001$). Пациенты с увеличенным объемом левого предсердия отличались большей выраженностью предсердной и желудочковой электрической нестабильности миокарда. Частота выявления при холтеровском мониторировании (выборка 364 человека, средний возраст 60 лет) любой из форм фибрилляции предсердий у лиц с увеличенным индексом объема левого предсердия оказалась выше, чем среди субъектов без атриомегалии (34 и 15 %, соответственно, $p < 0,001$) [8, 32]. Сходные данные были установлены и на достаточно массивном материале в процессе на-

блюдения 11 140 пациентов в проспективном исследовании ADVANCE [29].

Дислипидемия служит достаточно стереотипным фоном для развития АГ у лиц пожилого возраста, которая, в свою очередь, ускоряет течение атеросклероза с его сосудистыми осложнениями — инфарктом миокарда и инсультом. Твердо доказано, что увеличенное содержание в сыворотке холестерина (ХС) ЛПНП, особенно в сочетании с пониженным уровнем ХС ЛПВП, представляет собой один из ведущих факторов риска ИБС у пожилых мужчин и женщин [16]. В Фремингемском исследовании было установлено, что среди лиц 65 лет и старше, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, уровень общего ХС сыворотки оказался фактором риска, весьма сильно влияющим на общую и коронарную летальность [70]. В 40-месячном наблюдении за 664 пожилыми мужчинами и в четырехлетнем наблюдении за 1 488 пожилыми женщинами, увеличение уровня общего ХС на 10 мг/дл (0,25 ммоль/л) сопровождалось возрастанием риска новых коронарных событий на 12 % как у мужчин, так и у женщин [14]. Эти же авторы, наблюдавшие когорту из 1 793 пожилых людей (средний возраст 81 год), установили, что прирост уровня ХС ЛПНП на 10 мг/дл сопровождался увеличением вероятности выявления ИБС на 28 % [14]. Сочетание гипертонии и дислипидемии в большей степени повышает частоту развития сердечно-сосудистых событий, чем это можно было бы ожидать от вклада каждого из них в отдельности [28, 39, 60].

Нами были оценены основные показатели липидного профиля в когорте из 777 стационарно обследованных пациентов с гипертонической болезнью, средний возраст которых составил 63 года. Анамнез регулярного применения статинов и иных гиполипидемических препаратов прослеживался менее чем у 10 % обследованных лиц. Анализ результатов биохимических исследований показал, что уровень общего ХС составил 5,7 ммоль/л, триглицеридов — 1,4 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,8 ммоль/л [22]. При дополнительном изучении нами другой когорты больных с АГ высокого сердечно-сосудистого риска (443 пациента) были изучены параметры липидного обмена селективно у обследованных лиц в зависимости от характера сопутствующей патологии [7]. Доля больных, регулярно принимавших статины, составила около 20 %. В подгруппе пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий (152 человека, средний возраст 66 лет) уровень общего ХС сыворотки составил 5,6 ммоль/л, триглицеридов —

1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,6 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,3 ммоль/л. В подгруппе пациентов с АГ в сочетании только с сахарным диабетом 2-го типа (158 человек, средний возраст 63 года) уровень общего ХС сыворотки составил 5,7 ммоль/л, триглицеридов — 1,9 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,4 ммоль/л. В подгруппе лиц с АГ в сочетании только с фибрилляцией предсердий (133 человека, средний возраст 67 лет) уровень общего ХС сыворотки составил 5,6 ммоль/л, триглицеридов — 1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,3 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,5 ммоль/л. Пятилетняя летальность в указанных подгруппах составила 24,8; 13,2 и 15,5 %, соответственно [20].

Обсервационные исследования продемонстрировали определённую роль дислипидемии в развитии ремоделирования ЛЖ [10, 17, 37]. Вопрос о значимости участия нарушений отдельных липидных фракций в патогенезе ГЛЖ остается открытым. Прогностическое значение дислипидемии у пациентов с АГ с различным характером ремоделирования ЛЖ пока не вполне понятно. По собственным данным, пациенты с гипертензией ($n=364$, средний возраст 60 лет), имевшие левопредсердную дилатацию, по сравнению с больными с нормальным индексом объема этой камеры сердца, характеризовались достоверно более высоким сывороточным содержанием общего ХС ($5,72 \pm 0,8$ и $5,51 \pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,025$) и триглицеридов ($1,31 \pm 0,5$ и $1,14 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,01$) [2]. Важно также отметить, что выраженность ГЛЖ у первых оказалась существенно большей, чем у вторых.

По данным собственного пятилетнего наблюдения за лицами с АГ ($n=491$, средний возраст 65 лет) установлено, что уровни общего ХС, ХС ЛПНП на этапе инициации исследования среди выживших и умерших в ходе последующего наблюдения в группе пациентов без ГЛЖ имели существенные различия (общий ХС: $5,8 \pm 1,3$ и $6,2 \pm 1,4$ ммоль/л, $p=0,028$; ХС ЛПНП: $4,8 \pm 1,1$ и $5,1 \pm 1,9$ ммоль/л; $p=0,048$), но оказались практически одинаковыми в группах как с концентрической (общий ХС: $5,8 \pm 1,0$ и $5,64 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,096$; ХС ЛПНП: $3,9 \pm 1,1$ и $3,8 \pm 1,0$ ммоль/л; $p=0,121$), так и эксцентрической ГЛЖ (общий ХС: $5,6 \pm 0,9$ и $5,6 \pm 1,0$ ммоль/л, $p=0,673$; ХС ЛПНП: $3,7 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 1,0$ ммоль/л; $p=0,598$). Примечательно, что в каждой группе обследованных уровни атерогенных липидов превышали верхнюю границу нормы для категории высокого кардиоваскулярного риска [3].

В последние два десятилетия уделяется серьезное внимание проблеме метаболического синдрома (МС) у лиц разных возрастных групп. Сочетание таких признаков, как ожирение, гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, по определению, является прогностически неблагоприятным. Распространенность МС в популяции практически линейно взаимосвязана с принадлежностью к возрастной группе. Проспективное исследование N. Mattsson (2012), выполненное в одной и той же когорте лиц с интервалом в 6 лет, показало, что частота встречаемости диагностически валидных критериев МС среди пациентов 24–39 лет в 2001 г. составляла 15 %, а в 2007 г. (возраст участников исследования на данный период соответствовал 30–45 годам) — 30 % [51]. Пандемический характер встречаемости МС в современном обществе очевиден. 20–30 % взрослого населения являются обладателями МС, при этом сообщается, что около половины всех случаев МС диагностируют у мужчин и женщин 60–69 лет [30].

Исследование Botnia, выполненное в скандинавской популяции, показало, что менее чем за семилетний период наблюдения пациенты, имевшие МС, обладали почти шестикратным превосходством в показателе сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без такового [40]. В исследовании RAMELA, продолжавшемся 11 лет и охватившем 20 тыс. человек из североитальянской популяции, было установлено, что МС влечёт за собой более чем двукратное увеличение риска общей смертности и более чем трехкратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [49].

Между АГ и инсулинрезистентностью существует тесная ассоциация. У пациентов с гипертензией, по определению, наблюдают более высокий уровень секреции инсулина, чем у нормотензивных субъектов, независимо от величины ИМТ или распределения жира [42, 68]. В ранее выполненном собственном исследовании было отмечено, что пациенты с гипертонической болезнью и выраженной и умеренной ГЛЖ характеризовались неодинаковой степенью инсулинрезистентности. При сопоставимости среднего возраста участников исследования, величины ИМТ, показателей гликемии натощак, больные с выраженной ГЛЖ и дилатацией ЛП по сравнению с лицами с умеренной ГЛЖ характеризовались достоверно большими значениями индекса инсулинрезистентности НОМА-IR [5]. Встречаемость ГЛЖ у лиц с МС существенно выше, чем у пациентов без метаболических нарушений, причем эта закономерность считается установленной в разных возрастных группах [49].

Лица с МС, обладающие левожелудочковой гипертрофией, характеризуются достоверно худшим отдаленным прогнозом по сравнению с субъектами с наличием метаболических нарушений в сочетании с нормальной ММЛЖ [26].

В результате целенаправленного изучения пятилетнего прогноза у 76 больных с гипертензией и наличием на исходном этапе критериев МС, используя метод Каплана—Мейера, было установлено, что общая смертность пациентов с концентрической ГЛЖ составила 41%, существенно превзойдя таковую у лиц с эксцентрической ГЛЖ (20%) и субъектов без ГЛЖ (22%), $p < 0,01$ по отношению к обеим группам. Динамика выживаемости пациентов с АГ в сочетании с МС приведена на рис. 2. Полученные данные подтверждают существующие представления о патогенетической взаимосвязи концентричности гипертрофии миокарда с инсулинрезистентностью, лежащей в основе МС. Установленные факты свидетельствуют, по-видимому, о том, что сочетание МС и концентрической ГЛЖ обладает худшим прогностическим потенциалом, чем сочетание МС и эксцентрической гипертрофии этой камеры сердца [21].

Левожелудочковая гипертрофия, представляющая собой неоднородную категорию в качестве таргетного поражения сердца при эссенциальной гипертензии, рассматривается как важный маркер общего и кардиоваскулярного прогноза у лиц

разных возрастных групп. Принимая во внимание обилие факторов, оказывающих влияние на выживаемость пациентов с гипертензией, на популяционном уровне тип гипертрофии левого желудочка может иметь определенное прогностическое значение. Вместе с тем, представляется, что отдаленный прогноз пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью зависит не столько от характера ремоделирования левого желудочка, сколько от массы его миокарда на этапе инициации многолетнего наблюдения. Дилатация левого предсердия служит неотъемлемым компонентом сердечно-сосудистого континуума и практически линейно взаимосвязана с выраженностью гипертрофии левого желудочка, напряженностью расстройств углеводного, липидного обмена, нейрогуморальной регуляции кровообращения. Гипертрофия левого желудочка, формирующаяся в условиях метаболического синдрома, не только свидетельствует о вовлеченности многочисленных факторов в патогенез гипертензивного ремоделирования миокарда, но и рассматривается как мощный предиктор сердечно-сосудистых катастроф у пациентов преимущественно пожилого возраста.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Проблемные вопросы артериальной гипертонии // Consilium medicum. 2001. Экстра-выпуск. С. 5–7.
2. Барсуков А.В., Глуховской Д.В. Особенности липидного обмена и кардиоваскулярного анамнеза у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в зависимости от объема левого предсердия // В сб.: Столетие инфильтрационной теории атеросклероза академика Н.Н. Аничкова. Матер. Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием. СПб., 2013. С. 17–18.
3. Барсуков А.В., Зобнина М.П. Особенности общего прогноза у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени выраженности гипертрофии левого желудочка и показателей липидного обмена // В сб.: Столетие инфильтрационной теории атеросклероза академика Н.Н. Аничкова: Матер. Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием. СПб., 2013. С. 18.
4. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева Т.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 5. С. 385–397.
5. Барсуков А.В., Пронина Е.В., Шустов С.Б. К вопросу о патогенезе и лечении асимметричной гипертрофии левого желудочка при эссенциальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 4. С. 360–369.
6. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Бабанова А.Я., Зобнина М.П. Особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена // В кн.: Сборник научных работ врачей 442-го ОВКГ МО РФ. СПб., 2011. С. 289.
7. Барсуков А.В., Свеклина Т.С., Суюндикова М.Г. и др. К вопросу о субклиническом поражении органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, страдающих сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий // В сб.: Актуальные вопросы внутренней медицины: Матер. Всерос. науч.-практич. конф. СПб., 2010. С. 25–29.
8. Глуховской Д.В. Комплексная оценка клиничко-лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с арте-

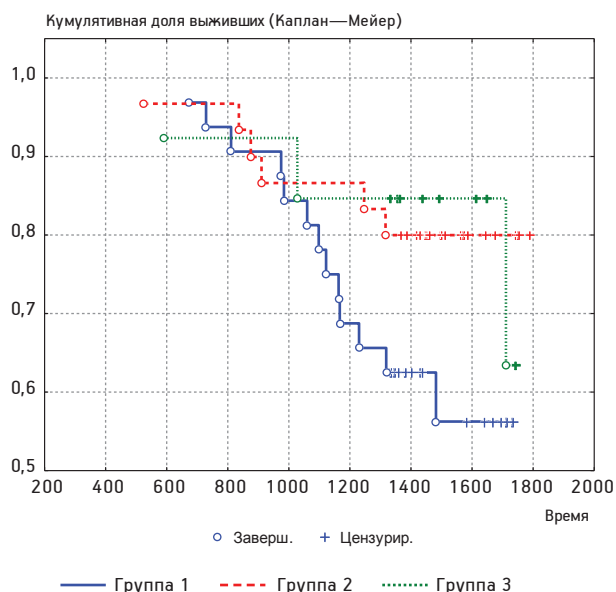


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом: группа 1 — больные с концентрической гипертрофией ЛЖ ($n=32$); группа 2 — пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($n=30$); группа 3 — лица без гипертрофии ЛЖ ($n=14$)

риальной гипертензией в зависимости от особенностей ремоделирования левого предсердия: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2013.

9. *Зобнина М.П.* Ретроспективная оценка выживаемости больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от исходных особенностей ремоделирования левого желудочка: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2013.

10. *Козилова Н.А., Шатунова О.А., Лазарев И.А.* Факторы риска развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению // Кардиология. 2012. Т. 52. № 4. С. 25–30.

11. *Конради А.О.* Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 11. № 2. С. 105–109.

12. *Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бурлакова Б.Н. и др.* Гендерные особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста // Мед. совет. 2013. № 9. С. 106–108.

13. *Шальнова С.А.* Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 2. № 2. С. 57–58.

14. *Aronow W.S., Ahn C.* Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease // Amer. J. Cardiol. 1996. Vol. 77. № 10. P. 864–866.

15. *Aronow W.S., Ahn C.* Association of electrocardiographic left ventricular hypertrophy with the incidence of new congestive heart failure // J. Amer. Geriatr. Soc. 1998. Vol. 12. № 10. P. 1280–1281.

16. *Aronow W.S., Frishman W.H.* Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease // Cardiol. Rev. 2010. Vol. 18. № 3. P. 132–140.

17. *Bahrami H., Bluemke D., Kronmal R. et al.* Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 18. P. 1775–1783.

18. *Barbieri A., Bursi F., Mantovani F. et al.* Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the recommendation of the American Society of Echocardiography / European association of echocardiography // Europ. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2012. Vol. 13. № 1. P. 109–117.

19. *Barsukov A.V., Mirokhina M.A., Zornina M. P.* Cardiac ultrasound parameters in euglycemic males with mild essential hypertension depending on one hour postload glycemia level // J. Hypertens. 2014. Vol. 32. Suppl. (in press).

20. *Barsukov A., Sveklina T., Shustov S.* Comparative analysis of essential hypertensive patients survival in dependence of concomitant conditions // J. Hypertens. 2011. Vol. 29 (Suppl. A). P. 413.

21. *Barsukov A., Zornina M., Shoustov S., Gordienko A.* Long-term outcome in essential hypertensive persons with different types of left ventricular hypertrophy and overt metabolic syndrome // J. Hypertens. 2013. Vol. 31 (Suppl. A). P. e157.

22. *Barsukov A., Bagaeva Z., Lokshina T. et al.* Echocardiographic data in overweight essential hypertensive patients with different types of left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. 2010. Vol. 28 (Suppl.). P. e568.

23. *Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al.* Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59. № 10. P. 901–909.

24. *Coca A., Gabriel R., Lopez-Sendon J. et al.* The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study // J. Hypertens. 1999. Vol. 17. № 10. P. 1471–1480.

25. *De Simone G., Palmieri V.* Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002. Vol. 11. № 2. P. 215–220.

26. *De Simone G., Devereux R., Chinali M. et al.* Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the Strong Heart Study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009. Vol. 19. № 2. P. 98–104.

27. *Devereux R., Palmieri V., Sharpe N. et al.* Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium

channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of left ventricular enlargement (PRESERVE) trial // Circulation. 2001. Vol. 104. № 11. P. 1248–1254.

28. *Djousse L., Gaziano J.* Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the physicians health study // Amer. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 87. № 4. P. 964–969.

29. *Du X., Ninomiya T., Abadir E. et al.* Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // Europ. Heart J. 2009. Vol. 30. № 9. P. 1128–1135.

30. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // J.A.M.A. 2002. Vol. 287. P. 356–359.

31. *Ghali J., Kadakia S., Cooper R. et al.* Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 1991. Vol. 17. № 6. P. 1277–1282.

32. *Glukhovskoy D., Barsukov A., Babanova A. et al.* Some peculiarities of 24-h electrocardiogram in essential hypertensive persons with normal and enlarged left atrial volume index // J. Hypertens. 2013. Vol. 31 (Suppl. A). P. e315.

33. *Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al.* Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2013. Vol. 127. № 1. P. e6–e2.

34. *Gueyffier F., Boissel J., Pocock S. et al.* Identification of risk factors in hypertensive patients: contribution of randomized controlled trials through an individual patient database // Circulation. 1999. Vol. 100. № 18. P. e88–94.

35. *Haywood L.J., Ford C.E., Crow R.S. et al.* Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. № 22. P. 2023–2031.

36. *Jackson R., Lawes C., Bennett D. et al.* Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9457. P. 434–441.

37. *Julien J., Tranche C., Souchet T.* Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Epidemiology and prognosis // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2004. Vol. 97. № 3. P. 221–227.

38. *Kannel W.B.* Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Amer. J. Hypertens. 2000. Vol. 13. № 1. P. 3–10.

39. *Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Amer. J. Cardiol. 1998. Vol. 82. № 8A. P. 2N–9N.

40. *Kendall D.M., Sobel B.E., Coulson A.M. et al.* The insulin resistance syndrome and coronary artery disease // Coron. Artery Dis. 2003. Vol. 14. № 4. P. 335–348.

41. *Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann. intern. Med. 1991. Vol. 114. № 5. P. 345–352.

42. *Kotchen T.A.* Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management // Amer. J. Hypertens. 2010. Vol. 23. № 11. P. 1170–1178.

43. *Krumholz H., Larson M., Levy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 1995. Vol. 25. № 4. P. 885–887.

44. *Kunisek J., Zaputovic L., Butorac M.Z. et al.* The prevalence of supraventricular arrhythmias with regard to the type and degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertensive heart disease // Wien. Klin. Wochenschr. 2008. Vol. 120. № 5–6. P. 171–177.

45. *Kunisek J., Zaputović L., Mavrić Z. et al.* Influence of the type and degree of left ventricular hypertrophy on the prevalence of ventricular arrhythmias in patients with hypertensive heart disease // Med. Klin. 2008. Vol. 103. № 10. P. 705–711.

46. *Larstorp A.C., Okin P.M., Devereux R.B. et al.* Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic

- hypertension; The LIFE study // *Amer. J. Hypertens.* 2012. Vol. 25. № 10. P. 1101–1109.
47. *Levy D., Garrison R., Savage D. et al.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study // *New Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 22. P. 1561–1566.
48. *Lombardi F., Terranova P.* Hypertension and concurrent arrhythmias // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 21. P. 1703–1713.
49. *Mancia G.* Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Lolo Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. № 1. P. 40–47.
50. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
51. *Mattsson N.* Metabolic syndrome in young adults // In: SARJA - SER. D OSA - TOM.1012. Turku, 2012.
52. *Nunez B.D., Lavie C.J., Messerli F.H. et al.* Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy // *Amer. J. Cardiol.* 1994. Vol. 74. №6. P. 585–589.
53. *Paoletti E., Bellino D., Gallina A. et al.* Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 26. № 2. P. 670–677.
54. *Pedretti R., Catalano O., Ballardini L. et al.* Prognosis in myocardial infarction survivors with left ventricular dysfunction is predicted by electrocardiographic RR interval but not QT dispersion // *Int. J. Cardiol.* 1999. Vol. 68. № 1. P. 83–93.
55. *Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al.* Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* 2008. Vol. 117. № 4. P. e25–146.
56. *Schannwell C.M., Steiner S., Hennersdorf M.G. et al.* Cardiovascular and organ impairment due to hypertension // *Internist.* 2005. Vol. 46. № 5. P. 496–508.
57. *Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al.* Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9665. P. 739–745.
58. *Takase H., Dohi Y., Toriyama T. et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension // *Amer. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24. № 6. P. 667–673.
59. *Thaman R.S., Gimeno J.R., Reith S. et al.* Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. № 2. P. 398–405.
60. *Thomas F., Bean K., Guize L. et al.* Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women // *Europ. Heart J.* 2002. Vol. 23. № 7. P. 528–535.
61. *Tian J.P., Wang T., Wang H. et al.* The prevalence of left ventricular hypertrophy in Chinese hemodialysis patients is higher than that in peritoneal dialysis patients // *Ren. Fail.* 2008. Vol. 30. № 4. P. 391–400.
62. *Tsioufis C., Vezali E., Tsiachris D. et al.* Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study // *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 744–752.
63. *Vakili B., Okin P., Devereux R.* Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Amer. Heart J.* 2001. Vol. 141. № 3. P. 334–341.
64. *Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D.* Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 26. № 7. P. 1565–1574.
65. *Vasiliev V.N., Dydyshko V.T., Romanova E. P., Barsukov A.V.* Cardiac ultrasound parameters in young males with prehypertension and the first stage hypertension depending on cardiovascular risk level // *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 (Suppl.) (in press).
66. *Verdecchia P., Angeli F., Achilli P. et al.* Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2007. Vol. 22. № 4. P. 329–334.
67. *Verdecchia P., Schilacci G., Borgioni C. et al.* Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* 1998. Vol. 97. № 1. P. 48–54.
68. *Whaley-Connell A., Sowers J.R.* Indices of obesity and cardiometabolic risk // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. № .6. P. 991–993.
69. *Wild P., Sinning C., Roth A. et al.* Distribution and categorization of left ventricular measurements in the general population: results from the population-based Gutenberg Heart Study // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010. Vol. 3. № 5. P. 604–613.
70. *Wong N.D., Wilson P.W., Kannel W.B.* Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study // *Ann. intern. Med.* 1991. Vol. 115. № 9. P. 687–693.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 763–770

A. V. Barsukov, D. V. Glukhovskoy, M. P. Zobnina, M. A. Mirokhina, V. T. Dydyshko, V. N. Vasiliev, V. P. Kitzishin, V. V. Tishko

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AS A MARKER OF ADVERSE CARDIOVASCULAR RISK IN PERSONS OF VARIOUS AGE GROUPS

S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, Saint-Petersburg 194044; e-mail: avbarsukov@yandex.ru

The paper considers modern conceptions about the prognostic value of left ventricular hypertrophy (LVH) different types. The role of interaction of demographic, hemodynamic, regulatory, intracardiac factors in the formation of prognostic peculiarities in patients with different types of LVH is marked. The data of own investigations indicating that the left ventricular myocardial mass has not less important value in long-term general prognostication than belonging to a concentric or eccentric LVH type in elderly patients with hypertension are presented. Some data concerning left atrial dilatation as an inalienable component of the cardiovascular continuum in essential hypertension are submitted. Pathogenic and prognostic contribution of metabolic disorders associated with hypertension and abdominal obesity in the development of the heart's left parts structural and functional disorders is shown. Issues of long-term outcome in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome taking into account the peculiarities of left ventricular geometry are highlighted.

Key words: *essential hypertension, left ventricular hypertrophy, left atrium, age, dyslipidemia, metabolic syndrome, outcome*

Г. Т. Арьева, А. Л. Арьев

СТАРЕНИЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА (ОБЗОР)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Представлен обзор по ассоциативным связям хронических воспалительных заболеваний пародонта, старения и возраст-ассоциированной патологии. Проанализированы единые патофизиологические и патогенетические механизмы данных процессов и их взаимосвязь. Обсуждается вопрос о существовании так называемой пародонто-системной связи. Сделан вывод о необходимости изменения узкоспециализированной (стоматологической) парадигмы подхода в диагностике и лечении пациентов с воспалительной патологией пародонта в междисциплинарную парадигму. Это особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих полиморбидную патологию в ассоциации с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, старение, возраст-ассоциированные заболевания, пародонто-системные связи

Признанным фактом является утверждение, что старение может рассматриваться с позиции пародонто-системных (соматических) взаимоотношений. Известно, что заболеваемость хроническим пародонтитом, как и количество случаев нелеченого пародонтита, увеличивается с возрастом [25]. По данным L. J. Wray и соавт. (2000), около 70 % взрослого населения США страдают воспалительными заболеваниями тканей пародонта, вследствие чего 20–30 % из них имеют удалённые зубы. Приблизительно 5 млрд долларов ежегодно тратится в США на лечение болезней пародонта [5]. Учитывая данные о распространённости воспалительных заболеваний тканей пародонта и клинические наблюдения, отмечается, что большинство пациентов обращаются за стоматологической помощью несвоевременно. Хронический воспалительный процесс в полости рта может приводить к длительной выраженной бактериемии, существенно снижающей показатели иммунитета, и к истощению иммунной системы [9].

Патогенные микроорганизмы биотопа полости рта на фоне хронического пародонтита оказывают

влияние на системное (соматическое) здоровье человека следующими путями: бактериемией; системной диссеминацией; локально образующимися медиаторами воспаления, провоцирующими аутоиммунный ответ; посредством аспирации и попадания бактериального содержимого в органы дыхания и систему пищеварения [12].

Современную модель хронического воспалительного процесса в полости рта рассматривают с позиции функционирования микробиоты биотопа полости рта (также как и пищеварительной, дыхательной систем и кожного покрова). Местные антигены микробиоты, продуцируемые бактериальным налётом на внешних оболочках, обеспечивают не только местную толерантность, но и системные иммунные реакции организма. Кроме того, местные антигены микробиоты полости рта принимают активное участие в «системной передаче информации», реализуемой через серию ядерных факторов — κ - и β -синтеза и секреции цитокинов и хемокинов, регулирующих воспалительный процесс локально и системно. Большинство клеток пародонта, фибробластов тканей десны секретуют простагландины, *IL-1- β* , *IL-6*, *IL-8*, *TNF* и γ -интерферон. Медиаторы воспаления влияют на воспалительный процесс как локально, так и системно [21].

С другой стороны, старение — это, в том числе, и иммуновоспалительный процесс, — секреция провоспалительных цитокинов из моноцитов/макрофагов и уровни растворимых рецепторов *TNF- α* обычно увеличиваются с возрастом, даже при отсутствии воспалительного процесса в организме. Последнее послужило поводом введения нового понятия — инфламэйджинг (англ. Inflammaging — воспаление + старение). Хронически текущее, слабо выраженное системное воспаление — это обычное проявление старения. Даже при отсутствии хронических заболеваний, типичным для пожилого возраста является повышение в 2–4 раза,

по сравнению с показателями молодых людей, уровней циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов, таких как *IL-6* и *TNF- α* , а также белков острой фазы воспаления, таких как *C-РБ* и сывороточный амилоид *A* (*САА*) [28].

Таким образом, присоединение хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта к физиологическому старению организма человека приводит к ещё большему нарастанию цитокинов плазмы, что в совокупности приводит к значительному утяжелению клинического течения патологии тканей пародонта, плохо поддающейся лечению. Кроме того, уровень холестерина сыворотки также увеличивается с возрастом, особенно — ЛПНП. Аналогично провоспалительным цитокинам, повышение ЛПНП/триглицеридов, ассоциированное хроническим пародонтитом, приводит к ещё более серьёзной гиперлипидемии. Более того, старение ассоциировано с нарастанием инсулинрезистентности, не говоря уже о том, что частота встречаемости сахарного диабета повышается с возрастом.

Специфические механизмы, которые поддерживают хроническое воспаление у людей пожилого и старческого возраста, до конца ещё не изучены. Тем не менее, возраст-ассоциированное увеличение провоспалительных цитокинов/цитоклиновых рецепторов и окислительный стресс, наряду с уменьшением бионакопления систем очистки от свободных радикалов, вероятно, играют роль в течении системных воспалительных болезней.

На сегодня существует множество доказательств этиопатогенетической связи диабета и хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта, в частности взаимосвязи гликолизированного гемоглобина (как маркера диабета), с воспалительными проявлениями патологии тканей пародонта, а также между липидными пероксидами — индексом оксидативного стресса и пародонтальными маркерами [8, 19].

Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Оксидативный стресс также является и одним из ведущих патогенетических механизмов старения. С позиций геронтологии и гериатрии, по мнению В. Н. Анисимова (2003), ведущей теорией, обосновывающей механизмы старения, является свободнорадикальная теория [1], предложенная ещё в 1956 г. D. Harman [11]. В соответствии с этой теорией, при различных окислительных процес-

сах, происходящих в организме (главным образом в митохондриях клеток), генерируются свободные радикалы, вызывающие многообразные повреждения в макромолекулах (нуклеиновые кислоты, белки и липиды), приводящие к дальнейшему повреждению и старению. Эта теория объясняет не только механизм процесса старения, но и механизм возникновения многочисленных, связанных со старением, патологических процессов, включая рак [10, 11, 15, 20, 22, 24, 27].

Если взять за основу это утверждение, то можно предположить, что существует единый патогенетический механизм процессов старения, развития и прогрессирования воспалительных заболеваний тканей пародонта. И следовательно, хроническую воспалительную патологию тканей пародонта необходимо рассматривать как этиопатогенетически ассоциированную со старением и наоборот.

Кроме того, доказано, что оксидативный стресс и воспаление — процессы, которые взаимно индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [3, 14].

Важность определения пародонто-системной связи у пожилых людей. В 2005 г. F. A. Scapriès впервые сформулировал концепцию так называемой пародонто-системной связи, которая акцентирует внимание на взаимосвязях хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта с системной соматической патологией [23]. Однако до настоящего времени данная концепция не получила широкого применения в гериатрической практике. Не вызывает сомнения тот факт, что неудовлетворительное состояние здоровья полости рта отрицательно воздействует на общее состояние здоровья, в особенности у людей пожилого и старческого возраста. Большинство хронических соматических (терапевтических) заболеваний, включая и хронические воспалительные заболевания тканей пародонта (пародонтит), этиопатогенетически взаимосвязаны и могут поочередно или совместно манифестировать в пожилом возрасте.

Учитывая тот факт, что хронический пародонтит взаимосвязан с развитием или усилением системной соматической патологии, многие исследователи утверждают, что достижение оптимального уровня здоровья тканей пародонта в молодые годы будет способствовать уменьшению расходов здравоохранения на поддержание приемлемого уровня общего здоровья на протяжении всей последующей жизни человека более чем какая-либо другая профилактическая мера в здравоохранении.

Таким образом, стоматологическое здоровье (достижение его оптимального уровня) способствует улучшению общего здоровья человека и является его неотъемлемой составной частью. Поддержание оптимального уровня стоматологического здоровья пациента необходимо рассматривать как неотъемлемую часть общей профилактики, признанной приоритетным национальным проектом, направленным на улучшение качества жизни граждан любого возраста, и в первую очередь — людей старших возрастных групп.

По мнению А. М. Iacolino, многие хронические соматические воспалительные заболевания имеют общие физиологические и биохимические параллели с хроническим пародонтитом [16, 18]. Пародонтит — это больше, чем ограниченная, обособленная инфекция ротовой полости. Последние исследования подтверждают, что воспалительные заболевания тканей пародонта могут быть инициаторами системных физиологических и биологических изменений в организме человека [6, 16–18]. Схематическая связь между хроническим пародонтитом и системными заболеваниями/состояниями, ассоциированными преимущественно с пожилым и старческим возрастом [20], представлена на рисунке.

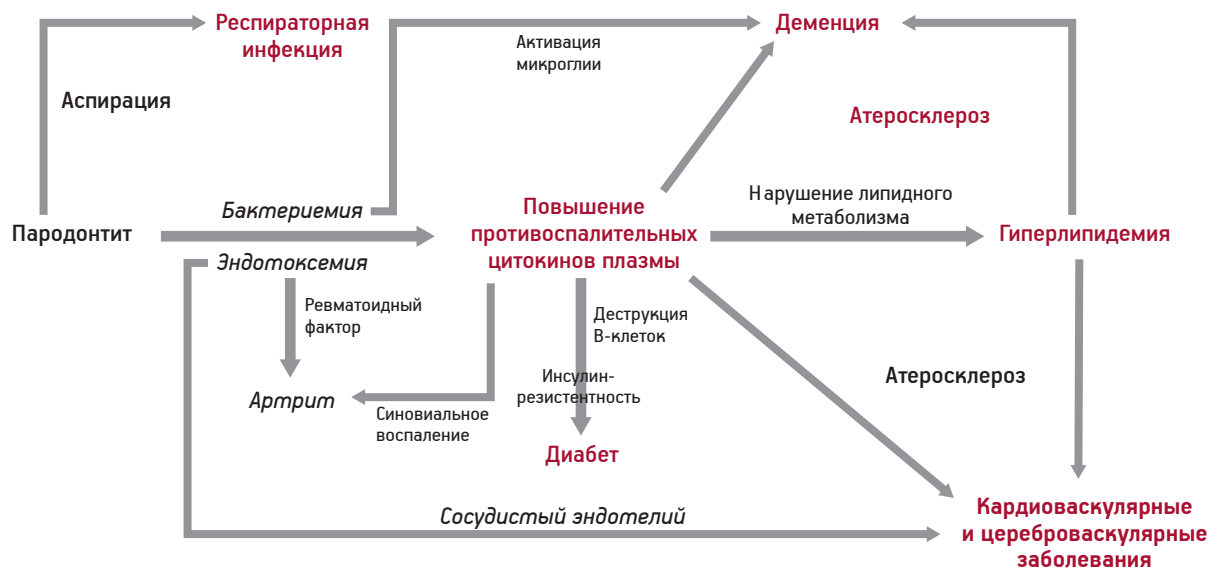
В работе Т. Н. Кананович (2011) было показано, что распространённость соматических заболеваний, так же как и сочетание заболеваний тканей пародонта с системной терапевтической патологией у обследованных лиц, увеличивается с возрастом: с 67,7 % — в 55–64-летнем возрасте до 92,5 % — у 75-летних [2]. Большая часть

обследуемых имели заболевания пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и опорно-двигательного аппарата.

Таким образом, при старении факторы, потенцирующие пародонто-системные связи, позиционируют и действуют как синергисты с любыми очагами хронической инфекции. Можно говорить о том, что старение само по себе является фактором риска развития патологии тканей пародонта, так же как и то, что возраст-ассоциированная патология потенцирует патологию тканей пародонта и что по отношению друг к другу эти процессы являются взаимоотноотягивающими.

Следует упомянуть высказывание М. Bansal и соавт. (2013), утверждающее, что наука пародонтология входит в новую эру [4]. Исследования последних лет свидетельствуют, что пародонтопатии, обусловленные хроническим воспалительным процессом, и хронические одонтогенные инфекции ротовой полости взаимосвязаны с системными заболеваниями и состояниями. Понимание и признание ассоциативных связей между этими заболеваниями является решающим шагом и для врачей-стоматологов, и для профессионалов клиницистов. Достижение взаимопонимания в данном вопросе различных «смежных» медицинских специалистов будет способствовать более рациональному подходу в лечении и уходе за этой категорией больных, особенно когда речь идет о гериатрическом пациенте.

Пародонто-системную связь необходимо также рассматривать и с позиции онтогенеза. Существуют неопровержимые данные, указывающие на



Связь между пародонтитом и системными заболеваниями/состояниями, преимущественно ассоциированными с пожилым возрастом [по 16]

то, что по мере старения данная связь усиливается и нарастает взаимоотягощение течения как стоматологической, так и соматической патологии. В свою очередь, усиление этих связей стимулирует и преждевременное старение.

В этой связи нельзя не говорить и об экономической (финансовой) стороне вопроса. Отсутствие своевременного и должного лечения воспалительной патологии тканей пародонта приводит в последующем к резкому увеличению финансовых затрат на лечение и реабилитацию из средств как самого пациента, так и из бюджета государства. По мнению М. J. Helgeson и соавт. (2001), «десятилетия существования пренебрежительного отношения к понятию стоматологического здоровья способствует проявлению дополнительных проблем с общим здоровьем у населения пожилого возраста, что приводит к увеличению финансовых затрат здравоохранения в национальном масштабе» [7, 13, 26].

Постулируя положение о том, что хронический пародонтит исходно связан с развитием или усилением системных заболеваний, закономерно можно полагать, что поддержание оптимального уровня здоровья пародонта у лиц молодого и среднего возраста способствует в последующем уменьшению расходов здравоохранения на граждан старших возрастных групп в большей степени, чем какая-либо другая превентивная мера.

Таким образом, понятие пародонто-системная связь (или пародонто-соматические системные взаимоотношения) в большей степени относится (и применимо) к пациентам пожилого и старческого возраста. В настоящее время этот вопрос всё шире обсуждается в научной литературе.

Доказательств данной связи уже достаточно для того, чтобы изменить парадигму подхода к лечению и уходу этой категории пациентов — из узкоспециализированной (стоматологической) в междисциплинарную. Особенно это важно для пациентов пожилого и старческого возраста, которые имеют полиморбидную патологию в ассоциации с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Кананович Т.Н. Состояние тканей пародонта и факторы риска развития их болезней у лиц пожилого возраста // Современная стоматология. 2009. № 5. С. 18–21.
3. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: обзор лит. // Нефрология. 2007. Т. 11. № 3. С. 29–47.
4. Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review // J. Med Life. 2013. Vol. 6(2). P. 126–130.
5. Brown L.J., Johns B.A., Wall T.P. The economics of periodontal diseases // J. Periodontol. 2000. Vol. 29. P. 223–234.
6. Cutler C., Iacopino A.M. Periodontal disease: links with serum lipid/triglyceride levels? Review and new data // J. Int. Acad. Periodontol. 2003. Vol. 5. P. 47–51.
7. Edelstein B.L. Disparities in oral health and access to care: findings of national surveys // J. Ambul. Pediat. 2002. Vol. 2 (2 Suppl). P. 141–147.
8. Grossi S.G., Skrepicinski F.B., De Caro T. et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin // J. Periodontol. 1997. Vol. 68. P. 713–719.
9. Haffajee A., Socransky S.S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases // J. Periodontol. 1994. Vol. 5. P. 78–111.
10. Hamilton M.L., Van Rentmen H., Drake J.A. et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 10469–10474.
11. Harman D. Extending functional life span // Exp. Geront. 1998. Vol. 33. P. 95–112.
12. Hayday A., Viney J.L. The ins and outs of body surface immunology // J. Science. 2000. Vol. 290. P. 97–100.
13. Helgeson M.J., Smith B.J., Johnsen M., Ebert C. Dental considerations for the frail elderly // J. Spec. Care Dentist. 2002. Vol. 22(3). P. 40–55.
14. Hörl W.H., Cohen J.J., Harrington J.T. et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes // J. Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1719–1731.
15. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer // J. nat. Rev. Cancer. 2003. Vol. 3. P. 276–285.
16. Iacopino A.M. Maintaining oral health in the aging population: the importance of the periodontal-systemic connection in the elderly // Grand Rounds Oral-Sys Med. Sep. 2006. Vol. 1. P. 25–37.
17. Iacopino A.M. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation // J. Ann. Periodontol. 2001. Vol. 6. P. 125–137.
18. Iacopino A.M., Cutler C.W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids // J. Periodontol. 2000. Vol. 71. P. 1375–1384.
19. Iwamoto Y., Nishimura F., Nakagawa M. et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes // J. Periodontol. 2001. Vol. 72. P. 774–778.
20. Kawanishi S., Hiraku Y., Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging // Mutat Res. 2001. Vol. 488(1). P. 65–76.
21. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines // J. Biochim. Biophys. Acta. 1996. Vol. 131. P. 84–94.
22. Salvioli S., Bonafe M., Capri M. et al. Mitochondria, aging and longevity — a new Perspective // FEBS Lett. 2001. Vol. 492. P. 9–13.
23. Scannapieco F.A. Systemic effects of periodontal diseases // Dent. Clin. North Am. 2005. Vol. 49. P. 533–550.
24. Skulachev V.P. The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology // Exp. Geront. 2001. Vol. 36. P. 995–1024.
25. Suresh R. Aging and Periodontal Disease // In: Prevention and Treatment of Age-related Diseases, 2006. P. 193–200.
26. Vargas C.M., Ronzio C.R., Hayes K.L. Oral health status of children and adolescents by rural residence, United States // J. Rural Hlth. 2003. Vol. 19(3). P. 260–268.
27. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres // Trends Biochem. Sci. 2002. Vol. 27. P. 339–344.
28. Woods J.A., Wilund K.R., Martin S.A., Kistler B.M. Exercise, Inflammation and Aging // J. Aging Dis. 2012. Vol. 3(1). P. 130–140.

G. T. Arieva, A. L. Ariev

AGING AND PERIODONTAL DISEASES (REVIEW)

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: ariev_al@mail.ru

The review on associative communications of periodontal diseases, aging and age associated pathology is submitted. Uniform pathophysiological and pathogenetic mechanisms of these processes and their interrelation are analyzed. The question of existence of so-called periodontal-systemic connection is discussed. The conclusion about need of changing the paradigm of approach for diagnostics and treatment of patients with periodontal pathology from tightly specialized stomatologic into the interdisciplinary paradigm is drawn. It is especially important for the elderly patients having polymorbid pathology in association with inflammatory periodontal diseases.

Key words: *inflammatory periodontal diseases, aging, age associated diseases, periodontal-systemic connection*

О. Л. Пихур¹, Г. А. Рыжак², А. К. Иорданишвили¹, В. В. Янковский³, М. М. Дьяконов²**ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АПАТИТОВ
ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА ЧЕЛОВЕКА**

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: pol0012@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Многопрофильный медицинский центр «Согаз», 191023 Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8А

В работе детально изучены апатиты твердых тканей зубов лиц разного пола и возраста. Показано, что кристаллическая структура апатита зависит от происходящих в течение жизни человека изменений состава эмали. Определены пределы вариаций параметров кристаллической решетки апатитов эмали, связанные со сложными процессами де- и реминерализации. На основе выявленных корреляционных отношений между химическим составом, параметрами кристаллической решетки и возрастом пациентов проанализированы происходящие в кристаллической структуре апатитов твердых тканей зубов сложные взаимосвязанные изоморфные замещения в процессе старения организма.

Ключевые слова: твердые ткани зуба, эмаль, апатиты, параметры кристаллической структуры, пол, возраст

Уникальные свойства твердых тканей зубов человека и желание прогнозировать, моделировать и корректировать изменение их функционирования под влиянием возрастных и патологических факторов для достижения стабильных результатов профилактики и лечения заболеваний твердых тканей зуба как кариозного, так и некариозного происхождения вызывает интерес к изучению состава и атомной структуры апатитов эмали и дентина зубов [1–6].

Известно, что основная минеральная составляющая твердых тканей зуба — нестехиометрический кальций-дефицитный апатит, в структуре которого часть PO_4 -тетраэдров и OH -групп замещена CO_3 -ионами [8, 9]. Преобладающим является замещение $PO_4 \leftarrow CO_3$. Кроме того, в структуру апатита могут изоморфно входить примеси двухвалентных (Mg, Sr, Ba) и одновалентных (Na, K) катионов, а также одновалентных анионов (F, Cl). К сожалению, отсутствие тесного взаимодействия стоматологов и представителей естественных наук (химиков, минералогов, кристаллографов) приводит к досадным неточностям при интерпретации результатов исследований твердых тканей зуба. Как следствие этого, до сих пор до конца не установлены закономерности изменений состава и структу-

ры апатитов зубов в зависимости от возраста человека, сопутствующих соматических заболеваний и неблагоприятных факторов окружающей среды. Ранее нами показано, что апатиты эмали и дентина одного зуба различаются по составу и структурным особенностям [7].

Задача настоящей работы — изучение кристаллохимических особенностей гидроксилapatитов твердых тканей зубов (в том числе вариаций параметров кристаллической решетки апатитов) у лиц разного пола и возраста.

Материалы и методы

Проведено кристаллохимическое исследование образцов эмали и дентина 142 интактных и кариозных зубов лиц обоего пола молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, постоянно проживающих в разных регионах России (Санкт-Петербург, Апатиты и Мончегорск Мурманской области, Белгород, Омск). В младшей возрастной группе изучали как временные, так и постоянные зубы, в остальных — постоянные зубы, удаленные по медицинским показаниям (ортодонтические показания, обострение хронического периодонтита, III степень подвижности зубов и обострение хронического пародонтита).

Применены методы рентгеновской порошковой дифрактометрии и инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии). Рентгеновские исследования методом порошковой дифрактометрии, включающие фазовый анализ материала и определение параметров элементарной ячейки апатитов тканей зуба, проведены на дифрактометре ДРОН-2.0 ($CoK\alpha, CuK\alpha, NiK\alpha$, графитовый монохроматор). Определение параметров выполняли методом наименьших квадратов по 9–16 рефлексам. В качестве внутреннего эталона использовали Ge .

Метод ИК-спектроскопии позволил установить положения CO_3 -иона в структуре апатитов тканей зубов, наличия OH -групп, групп HPO_4 и

молекул H_2O . ИК-спектры получены в областях $400-4000\text{ см}^{-1}$ на двухлучевом спектрометре UR-20 с разрешением 1 см^{-1} . При приготовлении образцов использовали метод пасты в очищенном парафиновом масле (область $1900-4000\text{ см}^{-1}$) и осаждение порошковой суспензии на подложке из пластинки KBr (область $400-1900\text{ см}^{-1}$). Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с помощью программной системы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Параметры элементарной ячейки всех исследованных нами апатитов эмали зубов существенно отличаются от соответствующих величин стехиометрического гидроксилапатита $Ca_5(PO_4)_3OH$: $a=9,418\text{ \AA}$, $c=6,884\text{ \AA}$ (JCPDS file card №09–0432) и типичны для кальций-дефицитных гидроксилапатитов, что согласуется с ранее полученными данными для апатитов зубов (рис. 1). Зафиксированное нами увеличение параметра «а» от $9,441$ до $9,453\text{ \AA}$ является характерным признаком кальций-дефицитных гидроксилапатитов. Таким образом, минеральная составляющая исследованных нами твердых тканей зубов — нестехиометрический карбонат-содержащий кальций-дефицитный гидроксилапатит.

Апатиты эмали молочных зубов характеризуются наибольшими параметрами «с», тогда как по параметру «а» они попадают в середину интервала вариаций значений для апатитов других возрастных групп ($a=9,447\text{ \AA}$, $c=6,891\text{ \AA}$).

Параметры элементарной ячейки апатитов эмали зубов пациентов среднего возраста варьируют в следующих пределах: параметр «а» — $9,446-9,450\text{ \AA}$ и параметр «с» — $6,882-6,889\text{ \AA}$. Наблюдаемое уменьшение параметра «с» по сравнению с молочными зубами связано, вероятно, с уменьшением общего количества карбонат-иона в кристаллической структуре апатита, что подтверждается уменьшением интенсивности соответствующих полос на ИК-спектрах.

У лиц пожилого и старческого возраста параметры элементарной ячейки апатитов изменяются от $9,453$ до $9,441\text{ \AA}$ — параметр «а» и $6,879$ до $6,889\text{ \AA}$ — параметр «с», при этом параметр «а» в этом возрасте уменьшается, а параметр «с» увеличивается. Эта интересная тенденция может быть связана с увеличением количества карбонат-иона, замещающего PO_4 -группы в структуре кристалла апатита. Кроме того, уменьшение параметра «а» может быть вызвано увеличением количества фтора в твердых тканях зубов по мере старения организма.

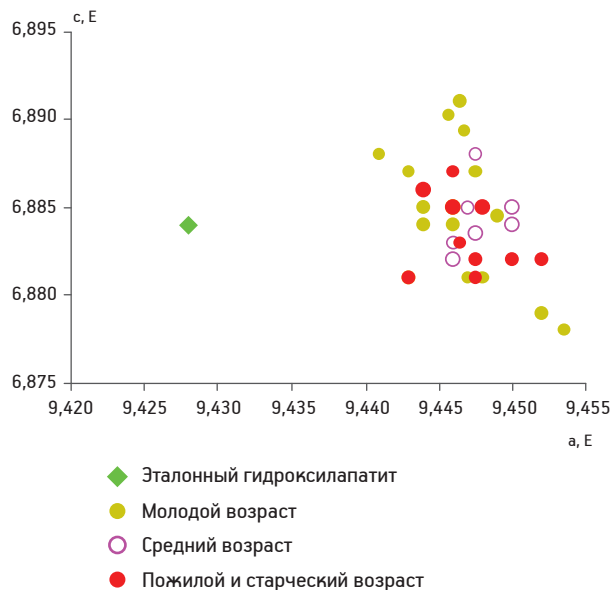


Рис. 1. Параметры элементарной ячейки апатитов эмали зубов в зависимости от возраста пациентов

Нами рассмотрены изменения параметров элементарной ячейки апатитов эмали зубов в зависимости от пола пациентов (таблица). Вариации параметров кристаллической решетки апатитов зубов у женщин несколько больше, чем у мужчин. Это хорошо объясняется существенными колебаниями содержания кальция в женском организме в связи с его физиологическими особенностями (беременность, грудное вскармливание ребенка, диета и т. д.). При этом разброс параметров элементарной ячейки у апатитов кариозных зубов больше, чем интактных, что также обусловлено взаимосвязанными вариациями содержания кальция и долей вакансий в соответствующих кристаллографических позициях. В целом незначительные отличия параметров элементарной ячейки апатитов эмали кариозных и интактных зубов объясняется тем, что нами исследованы кариозные зубы начальной и средней стадии развития процесса.

Методом ИК-спектроскопии установлено количество и положение CO_3 -ионов, наличие OH -групп, групп HPO_4 и молекул свободной воды в кристаллической структуре апатитов эмали исследуемых зубов, относящихся к разным возрастным группам. Интерпретацию ИК-спектров неорганических соединений проводили двумя путями: определение характеристических частот и сравнение спектров сложных веществ со спектрами индивидуальных соединений.

В интервале $4000-400\text{ см}^{-1}$ колебания связей $P-O$ проявляются в виде следующих полос поглощения: 1105 ; 1070 ; 1040 ; 975 ; 640 ; 610 ; 570 и 480 см^{-1} . Наличие OH -групп определяется по полосе 640 см^{-1} ($P-OH$) либо по полосам в обла-

Вариации параметров элементарной ячейки апатитов эмали зубов в зависимости от пола пациентов

Пол	Характеристика зубов	a, Å	c, Å
Мужчины	Интактные	9,446–9,453	6,878–6,886
	Кариозные	9,443–9,453	6,879–6,888
Женщины	Интактные	9,442–9,451	6,878–6,891
	Кариозные	9,441–9,451	6,878–6,890

сти 3600–3700 см⁻¹. Полоса поглощения молекул воды проявляется в области 3400–3500 см⁻¹ и у 1650 см⁻¹. Кроме того, у 2000 см⁻¹ возможно поглощение групп HPO_4 .

При интерпретации ИК-спектров эмали зубов были выделены характеристики, позволяющие четко различать карбонатапатиты смешанного (А–В) и В-типов. Это наличие полос поглощения С–О-связи 1550; 1460 и 1420 см⁻¹ и 1460 и 1420 см⁻¹, соответственно. По соотношению их интенсивностей судили о преобладании того или иного типа замещения.

Типичные спектры апатитов эмали зубов пациентов различного возраста представлены на рис. 2. На спектрах всех образцов присутствуют все полосы поглощения, присущие Р–О-связи в апатите.

Присутствие на ИК-спектрах апатитов эмали зубов у пациентов молодого возраста достаточно интенсивных полос 1420; 1460; 1550 см⁻¹ свидетельствует о том, что в структуре этих апатитов карбонат-ион находится в двух позициях, причем содержание CO_3 -групп в каналах достаточно велико. Таким образом, эмаль молочного зуба представлена карбонатгидроксилапатитом смешанного (А–В) типа, так как CO_3 -ион одновременно заме-

щает PO_4 - и OH -группы. Наличие интенсивной полосы 1650 см⁻¹ говорит о вхождении в структуру молекулярной воды.

В апатитах зубов пациентов молодого и среднего возраста наблюдали уменьшение общего количества карбонат-иона в структуре, что подтверждается уменьшением интенсивности соответствующих полос на ИК-спектрах. Молекулярной воды тоже становится существенно меньше.

На спектрах апатитов эмали постоянных зубов лиц молодого и среднего возраста присутствует только дублет 1460 и 1420 см⁻¹, что свидетельствует о В-типе карбонатгидроксилапатита (CO_3 -ион замещает только PO_4 -тетраэдры). Кроме того, во всех спектрах проявляются три полосы поглощения в области 3700–3600 см⁻¹, относящиеся к колебанию OH -групп (связанных с различными ионами), а также полоса поглощения 2000 см⁻¹, которая может быть отнесена к колебанию Р–О-связи в группе HPO_4 . Интенсивность последней увеличивается с возрастом пациента, что выявляет основную причину увеличения дефицита катионов Ca^{2+} по мере старения организма.

Отсутствие на ИК-спектрах апатитов эмали зубов пациентов пожилого и старческого возраста полос 1550; 1650 см⁻¹ свидетельствует об отсутствии в каналах как CO_3 -ионов, так и молекул воды. У пациентов старше 50 лет также наблюдали широкие полосы поглощения в области 3500–3400 см⁻¹. Эти полосы соответствуют колебанию молекул H_2O , слабо связанной с кристаллической структурой апатита.

Данные ИК-спектроскопии подтверждают фосфатный состав неорганической компоненты твердых тканей зубов. На спектрах всех образцов присутствуют полосы поглощения, соответствующие

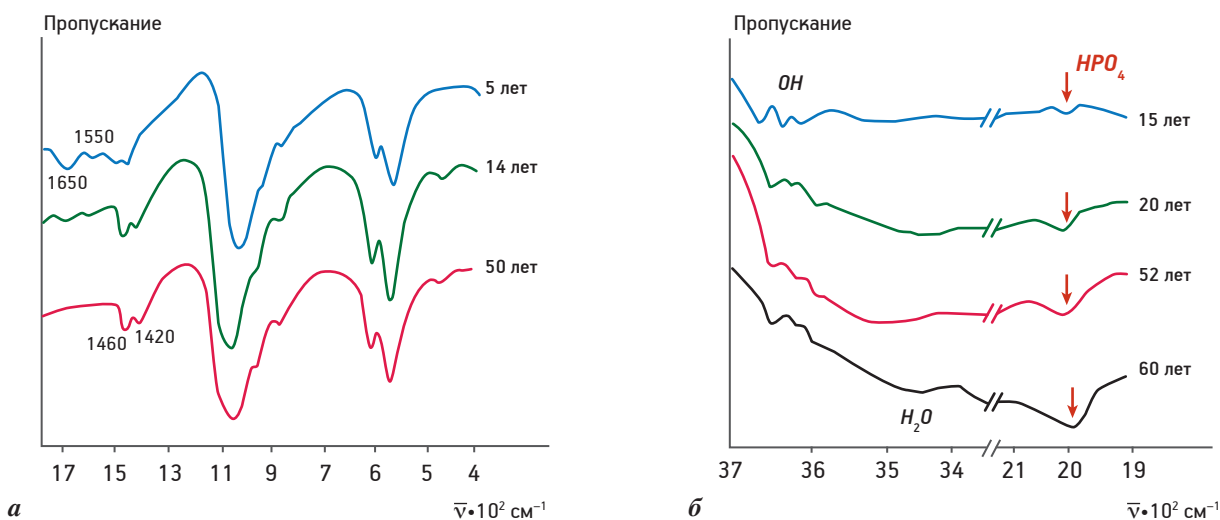


Рис. 2. Характерные типы ИК-спектров апатитов эмали зубов у пациентов из разных возрастных групп: а — область 1700–400 см⁻¹; б — область 3700–1900 см⁻¹

щие колебаниям $P-O$ -связей (1090; 1030; 960 и 630; 600 и 560 см^{-1}). Отсутствие полосы 640 см^{-1} (связь $P-OH$) свидетельствует о дефиците OH -групп в структуре гидроксилapatитов. На всех ИК-спектрах наблюдали также полосы $C-O$ -связи: 1460; 1420 см^{-1} , что указывает на замещение карбонат-иона в кристаллической структуре апатита $[PO_4]$ -тетраэдров (замещение В-типа). В ИК-спектрах дентина присутствует также полоса поглощения $C-O$ -связи 1550 см^{-1} , что говорит о замещении CO_3 -иона OH -групп в каналах структуры апатита (замещение А-типа). Следовательно, исследуемые апатиты различаются по характеру распределения карбонат-ионов в кристаллической структуре. Если в апатите эмали карбонат-ионы замещают только $[PO_4]$ -тетраэдры, то в апатитах дентина часть этих анионов локализуется в каналах структуры. Еще одно различие исследуемых образцов выявляют по присутствию на ИК-спектрах дентина интенсивной полосы молекулярной воды 1650 см^{-1} , которая на спектрах эмали отсутствует.

Заклучение

В ходе исследования установлено, что основным минералом неорганической компоненты твердых тканей зубов является нестехиометрический кальций-дефицитный карбонат-содержащий гидроксилapatит. В кристаллической структуре апатита твердых тканей зуба человека наблюдается смешанный тип (А–В) изоморфных замещений, а именно в эмали CO_3 -ионы замещают PO_4 -тетраэдры, а в структуре апатита дентина часть CO_3 -ионов замещают, кроме PO_4 -тетраэдров, и OH -группы в каналах структуры апатита. С возрастом пациентов в структуре апатитов эмали, параллельно с увеличением доли вакансий в позициях кальция, растет число молекул воды, двухвалентных анионов $[CO_3]^{2-}$ и $[HPO_4]^{2-}$, а также анионов фтора. Примеси микроэлементов могут

изоморфно входить в кристаллическую структуру апатита, для которой характерны многочисленные изовалентные и гетеровалентные замещения.

Таким образом, совокупность полученных результатов показывает, что состав твердых тканей зубов в течение жизни человека претерпевает существенные вариации, что сказывается на кристаллохимических особенностях апатитов зубов, сложная динамика изменения которых требует дальнейшего изучения для разработки рекомендаций по профилактике и лечению заболеваний твердых тканей зубов человека в разные возрастные периоды.

Литература

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 2001.
2. Брагин А.В., Колпакова В.В., Куман О.А. Системные механизмы устойчивости зубов к кариесу // Институт стоматологии. 2008. № 2 (39). С. 72–73.
3. Иорданишвили А.К., Солдатов С.В., Солдатова Л.Н. и др. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2010. Т. 23/ № 4. С. 644–651.
4. Каткова В.И. Биоминералогия стоматолитов. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
5. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: КМК-Инвест, 2006.
6. Мандра Ю.В., Ронь Г.И., Вотяков С.Л. и др. Современные методы изучения морфоструктурных изменений состава и свойств поверхности твердых тканей зубов при повышенной стираемости // Пробл. стоматол. 2007. № 4. С. 18–23.
7. Цимбалитов А.В., Пихур О.Л., Франк-Каменецкая О.В. и др. Результаты исследования морфологического строения, химического состава и параметров кристаллической решетки апатитов твердых тканей зубов // Институт стоматологии. 2004. № 2 (23). С. 60–63.
8. Elliott J.C. Structure, crystal chemistry and density of enamel apatites // In: Dental Enamel. Ciba Foundation Symposium 205. Chichester: Wiley, 1997. P. 120.
9. Elliott J.C. Calcium Phosphate Biominerals // Rev. Mineral. Geochemistry. Wash., 2002. P. 427–453.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 776–779

O. L. Pikhur¹, G. A. Ryzhak², A. K. Jordanishvili¹, V. V. Yankovski³, M. M. Dyakonov²

AGE AND GENDER CHANGES OF APATITES FROM HUMAN HARD TOOTH TISSUES

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015; e-mail: pol0012@mail.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; ³ Multiprofile medical centre «SOGAZ», 8A Malaya Konyushennaya ul., St. Petersburg 191023

Apatites of hard tissues of teeth of persons of different sex and age were studied in detail. It is shown that the crystal structure of apatites depends on changes in the composition of the enamel that happen during a person's life. Limits of the variations of the crystal lattice parameters of the enamel apatites connected with the complicate processes of de- and remineralization have been determined. On the basis of the identified correlations between chemical composition, crystal lattice parameters and age of patients, the complicated interrelated isomorphic replacements occurring in the crystal structure of apatites of hard tooth tissues during aging were analysed.

Key words: hard tooth tissues, enamel, apatites, crystal lattice parameters, gender, age

В. В. Лобейко

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

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

В статье представлены результаты клинического исследования по изучению особенностей возрастной патологии слюнных желез. Было изучено 5 329 историй болезни пациентов разных возрастных групп, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии за три года. Изучены частота и причины обращаемости в специализированный стационар за неотложной или плановой медицинской помощью в связи с патологией слюнных желез, установлена структура заболеваний слюнных желез. Показано, что люди пожилого и старческого возраста чаще, чем люди молодого и среднего возраста, обращаются для специализированного лечения в отделение челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Ключевые слова: геронтостоматология, слюнные железы, возрастная патология слюнных желез, сиаладениты, сиалолитиаз, сиаладенопатии, сиалозы, кисты и новообразования слюнных желез, первичная медицинская документация

Одной из актуальных проблем современной геронтостоматологии является патология слюнных желез [6]. По-прежнему некоторые из заболеваний слюнных желез плохо поддаются лечению, мучительны для больных и ухудшают их качество жизни [1, 2, 5, 8]. Это касается и людей старших возрастных групп. Известно, что воспалительные и реактивно-дистрофические заболевания, сиалолитиаз, а также опухоли слюнных желез устойчиво занимают высокий удельный вес среди заболеваний челюстно-лицевой области как среди больных отделений хирургической стоматологии стоматологических поликлиник, так и в общей структуре

стационарных больных, находящихся на лечении в специализированных отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии [3, 4, 6, 7, 9]. В то же время, до сих пор нет ясности по структуре заболеваний слюнных желез у людей пожилого и старческого возраста, а также возрастным особенностям их встречаемости у людей разных возрастных групп, поэтому целью настоящего клинического исследования явилось изучение особенностей возрастной патологии слюнных желез.

Материалы и методы

Для исследования особенностей патологии слюнных желез (СЖ) у людей старших возрастных групп были изучены частота и причины их обращаемости в специализированный стационар многопрофильного ЛПУ, а также структура заболеваний СЖ. Проанализировано 5 329 историй болезни пациентов (таблица), находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГУ «442-й Окружной военный клинический госпиталь им. З.П. Соловьева» за 2009–2011 гг.

При изучении частоты и причин обращаемости была использована классификация заболеваний СЖ В.Н. Матиной (2007). Эта классификация, на наш взгляд, позволила наиболее полно оценить встречающуюся патологию СЖ у людей разных возрастных групп с учетом общепринятых классификационных групп, используемых челюстно-лицевыми хирургами и врачами-стоматологами-хирургами в их практической работе, а также с учетом Международной классификации болезней (МКБ-10).

Результаты и обсуждение

В ходе изучения историй болезни было установлено, что у людей молодого возраста сиаладениты встречались в 0,47 % случаев, сиалолити-

Характеристика пациентов, находившихся на стационарном лечении, n (%)

Возраст	Мужчины	Женщины	Итого
Молодой	829 (15,6)	675 (12,6)	1 504 (28,2)
Средний	1 237 (23,2)	995 (18,7)	2 232 (41,9)
Пожилой	405 (7,6)	572 (10,7)	977 (18,3)
Старческий	261 (4,9)	355 (6,7)	616 (11,6)
Всего	2 732 (51,3)	2 597 (48,7)	5 329 (100)

аз — в 0,4 %, кисты и слюнные свищи — в 0,13 %, а также повреждения околоушной слюнной железы (ОСЖ) — в 0,13 % (рис. 1).

Сиаладениты выявлены у 7 (0,47 %) человек (6 (0,72 %) мужчин и 1 (0,15 %) женщина молодого возраста). 2 (0,24 %) мужчин молодого возраста обратились с жалобами на боль и припухлость в области ОСЖ на фоне ОРВИ с выраженными симптомами интоксикации. У них, помимо припухлости ОСЖ с обеих сторон, была выявлена выраженная сухость во рту. В связи с этим, им был выставлен диагноз вирусного паротита, и эти пациенты были переведены в инфекционное отделение госпиталя. У остальных пациентов молодого возраста (4 чел.) выявлены бактериальные сиаладениты ОСЖ (гнойная форма).

У 5 (0,6 %) мужчин и 1 (0,15 %) женщины молодого возраста диагностирована слюннокаменная болезнь подчелюстной СЖ (ПСЖ). Частота встречаемости данного заболевания в молодом возрасте составила 0,4 %. Сиалозы и сиаладенопатии у людей молодого возраста, находящихся на лечении, не выявлены.

Слюнные свищи были диагностированы в молодом возрасте у 2 (0,13 %) человек, а именно 2 мужчин (0,24 %), которые образовались после оперативного лечения переломов мышцелкового отростка нижней челюсти. В процессе консервативной терапии (в течение 10–14 дней) удалось добиться прекращения их функционирования.

У 2 (0,24 %) мужчин молодого возраста выявлено повреждение ОСЖ (резаная травма). В общей структуре заболеваний СЖ, их травма у людей молодого возраста составила 0,13 % случаев.

Молодых людей, страдающих новообразованиями СЖ, за изучаемый период времени не отмечено.

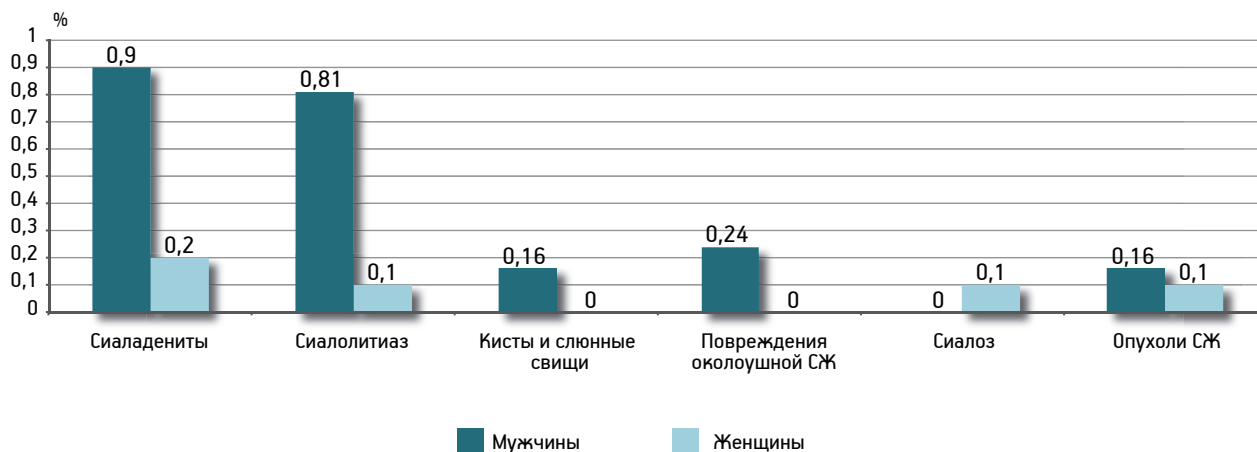


Рис. 2. Заболевания и травмы слюнных желез (СЖ) у пациентов среднего возраста

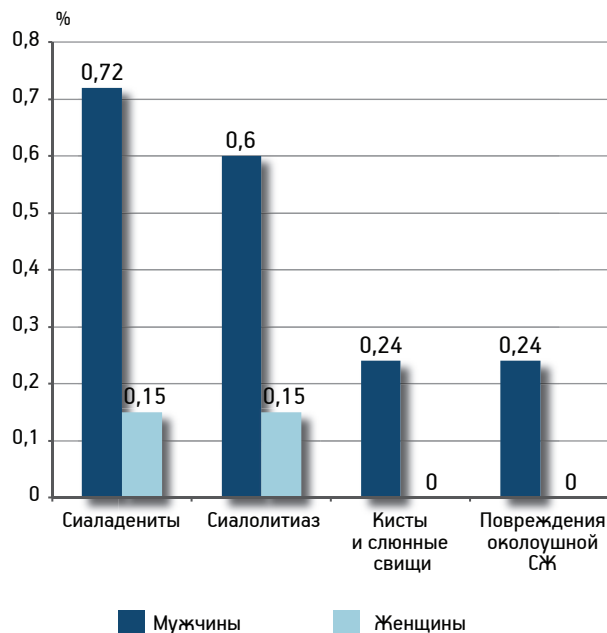


Рис. 1. Заболевания и травмы слюнных желез (СЖ) у пациентов молодого возраста

При анализе историй болезни и изучении встречаемости патологии СЖ у людей среднего возраста встречались: сиаладениты — в 0,58 % случаев, сиалолитиаз — в 0,49 %, сиалозы — в 0,04 %, кисты или слюнные свищи — в 0,09 %, повреждения СЖ — 0,13 %, опухоли СЖ — 0,13 % (рис. 2).

Сиаладениты в среднем возрасте выявлены у 13 (0,58 %) человек, в том числе у 11 (0,9 %) мужчин и 2 (0,2 %) женщин. При этом у всех 13 пациентов была диагностирована гнойная форма бактериального паротита.

У 10 (0,81 %) мужчин и 1 (0,1 %) женщины среднего возраста диагностирована слюннокаменная болезнь ПСЖ. Частота встречаемости данно-

го заболевания в средней возрастной группе людей в условиях стационара составила 0,49 %.

На стационарном лечении с реактивно-дистрофической патологией СЖ (сиалозы), а именно болезнью Шегрена, находилась 1 (0,1 %) пациентка. Пациенты среднего возраста с сиаладенопатиями за изученный период стационарное лечение не проходили.

Кисты или слюнные свищи были диагностированы в среднем возрасте в 0,09 % случаев, а именно у 2 (0,16 %) мужчин. У одного мужчины выявлена киста ОСЖ, которая была удалена в ходе хирургического лечения, а у другого — слюнной свищ, который образовался после ушиблено-резаной травмы средней зоны лица и перестал функционировать после курса консервативной терапии.

У 3 (0,13 %) человек среднего возраста, а именно 3 мужчин (0,24 %), выявлено повреждение ОСЖ бензопилой или режущим предметом (резаная травма). Была выполнена первичная хирургическая обработка раны, осложнений в виде воспалительного процесса или образования слюнных свищей не отмечали.

Опухоли СЖ в среднем возрасте выявлялись в 0,13 % случаев и были диагностированы у 2 (0,16 %) мужчин (опухоль ОСЖ) и 1 (0,1 %) женщины (также опухоль ОСЖ). Этим пациентам были удалены образования с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Во всех случаях опухоли отличались доброкачественным ростом.

У людей пожилого возраста, находящихся на стационарном лечении, встречались сиаладениты в 3,28 % случаев, сиалолитиаз — в 2,76 %, сиалозы — в 0,82 %, а также опухоли СЖ — в 0,82 % случаев (рис. 3).

Сиаладениты среди пожилых людей выявлены у 32 (3,28 %) человек, в том числе 23 (5,68 %) мужчин и 9 (1,57 %) женщин. У всех пожилых людей была диагностирована гнойная форма бактериального сиаладенита: у 28 — паротита, у 4 — субмандибулита.

У 18 (4,44 %) мужчин и 9 (1,57 %) женщин пожилого возраста диагностирована слюннокаменная болезнь ПСЖ (27 случаев), ОСЖ — в одном случае. Частота встречаемости данного заболевания в пожилом возрасте среди стационарных больных челюстно-лицевого отделения составила 2,76 %.

За 3 года наблюдения с реактивно-дистрофической патологией СЖ (сиалозом) находились 8 (1,4 %) женщин пожилого возраста, в том числе

болезнью Шегрена — 7, Микулича — 1. Частота встречаемости данного заболевания в пожилом возрасте составила 0,82 %.

Сиаладенопатии у людей пожилого возраста выявлены в 14 (1,43 %) случаях — у 4 (0,99 %) мужчин и 10 (1,75 %) женщин. Нарушения слюноотделения у этих больных были связаны с ранее проведенным комбинированным (лучевым или химиотерапевтическим) лечением злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. Эту патологию трактовали как лучевой или лекарственный сиаладенит.

Больных пожилого возраста, страдающих кистами, слюнными свищами, а также повреждениями СЖ, за изученный период не было.

По поводу опухолей СЖ за три года прошли обследование и/или лечение 8 (0,82 %) человек старческого возраста, а именно 3 (0,74 %) мужчин и 5 (0,87 %) женщин. Из восьми случаев в двух были диагностированы злокачественные новообразования, эти два пациента были переведены в специализированное онкостоматологическое отделение. В остальных шести случаях новообразования были удалены. Гистологическое исследование подтвердило доброкачественную природу этих опухолей.

У людей старческого возраста встречались сиаладениты в 2,76 % случаев, сиалолитиаз — в 2,11 %, сиалозы — в 0,97 %, сиаладенопатии — в 1,46 %, слюнные свищи — в 0,16 %, повреждения СЖ — в 0,16 %, а также опухоли СЖ — в 0,97 % (рис. 4). Сиаладениты выявлены у 17 (2,76 %) человек, в том числе 9 (3,45 %) мужчин и 8 (2,25 %) женщин, при этом у 15 пациентов была диагностирована гнойная форма бактериального паротита, а у 2 — гнойная форма субмандибулита.

У 8 (3,07 %) мужчин и 5 (1,41 %) женщин старческого возраста диагностирована слюннокаменная болезнь ПСЖ в 16 случаях и ОСЖ — в одном случае. Частота встречаемости данного заболевания среди больных старческого возраста составила 2,11 %.

За 3 года наблюдения с реактивно-дистрофической патологией СЖ (сиалозы), а именно болезнью Шегрена, находились 6 (1,69 %) женщин старческого возраста. Частота встречаемости данного заболевания в старческом возрасте составила 0,97 %.

Сиаладенопатии у людей старческого возраста выявлены в 9 (1,46 %) случаях — у 3 (1,15 %) мужчин и 6 (1,69 %) женщин. Нарушения слюно-

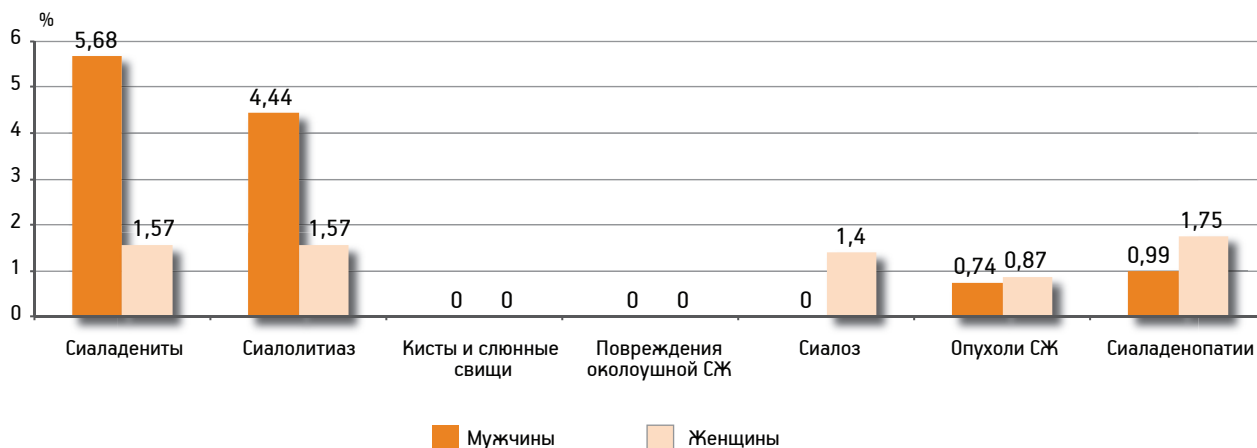


Рис. 3. Заболевания и травмы слюнных желез (СЖ) у пациентов пожилого возраста

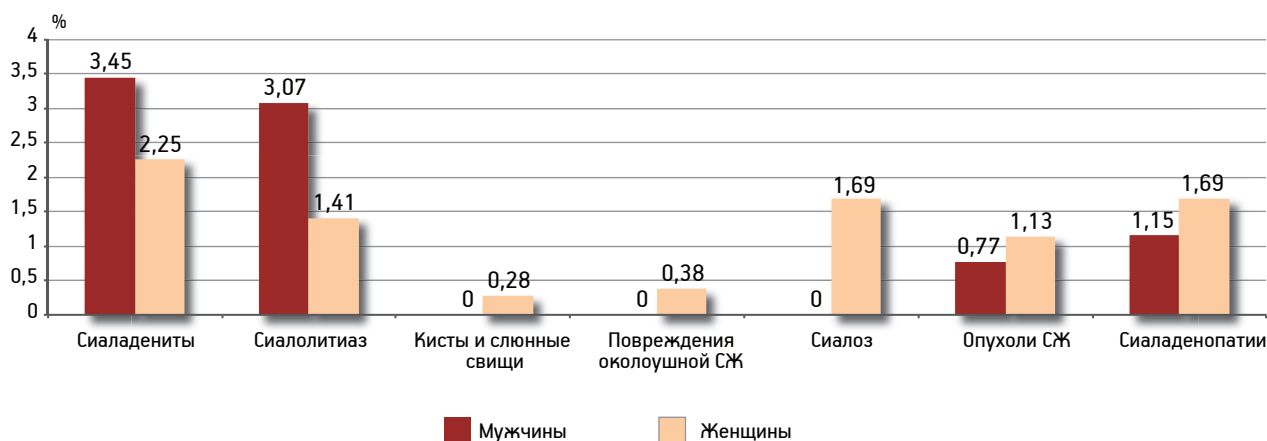


Рис. 4. Заболевания и травмы слюнных желез (СЖ) у пациентов старческого возраста

отделения у пациентов старческого возраста, как и в пожилом возрасте, были связаны с ранее проведенным комбинированным (лучевым или химиотерапевтическим) лечением злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. Эту патологию, так же как и у пожилых людей, трактовали как лучевой или лекарственный сиаладенит.

Киста ОСЖ послужила поводом для стационарного лечения одной (0,28%) женщины. Частота встречаемости этой патологии у больных старческого возраста составила 0,16%. С повреждением СЖ на стационарном лечении в челюстно-лицевом отделении находилась одна (0,28%) женщина. Травму лица она получила в результате бытовой ссоры. Частота встречаемости этой патологии среди стационарных больных старческого возраста челюстно-лицевого стационара составила 0,16%.

По поводу опухолей СЖ на отделении за три года прошли обследование и/или лечение 6 (0,97%) человек старческого возраста, а именно 2

(0,77%) мужчин и 4 (1,13%) женщины. Из шести случаев в трех были диагностированы злокачественные новообразования, эти три пациента были переведены в специализированное онкостоматологическое отделение. В остальных трех случаях новообразования были удалены. Гистологическое исследование подтвердило доброкачественную природу этих опухолей.

Таким образом, в специализированном отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии за три года на стационарном лечении были 17 (1,13%) человек с заболеваниями СЖ (15 (1,81%) мужчин и 2 (0,3%) женщины) из 1 504 пациентов молодого возраста, а также 33 (1,48%) пациента (28 (2,26%) мужчин и 5 (0,5%) женщин) из 2 232 человек среднего возраста. Из 977 человек пожилого возраста, находившихся на стационарном лечении за этот же временной период, получили терапию 89 (9,11%) пациентов (48 (11,85%) мужчин и 41 (7,17%) женщина) с заболеваниями СЖ, а также 53 (8,6%) человека (23 (8,81%) мужчины

и 30 (8,45 %) женщин) из 616 пациентов старческого возраста.

Заклучение

Стационарное лечение в специализированном отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии за три года прошли 192 (3,6 %) больных с заболеваниями слюнных желез из 5 329 человек, проходивших лечение. Исследование показало, что с возрастом заболевания слюнных желез встречаются чаще. Люди пожилого и старческого возраста чаще, чем люди молодого и среднего возраста, обращаются за специализированным или неотложным лечением в отделение челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильного стационара.

Литература

1. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Поленс А.А., Жмудь М.В. Некоторые методические аспекты диагностики

заболеваний слюнных желез // Пародонтология. 2012. № 2 (63). С. 71–75.

2. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Жмудь М.В. и др. Частота и причины функциональных нарушений слюноотделения у людей разного возраста // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 531–534.

3. Иорданишвили А.К., Жмудь М.В., Лобейко В.В., Рыжак Г.А. Некоторые аспекты диагностики сиалолитиаза в стоматологических лечебно-профилактических учреждениях // Биомед. журн. Медлайн.ру. 2013. Т. 13. Ст. 60. С. 726–734.

4. Максютя Д.А., Лобейко В.В. Хронические паротиты и их лечение. СПб.: Нордмедиздат, 2012.

5. Матина В.Н., Сакович А.А., Криволицкая Е.Г. Неопухлевые заболевания слюнных желез: вопросы систематизации и терминологии // Пародонтология. 2002. № 1. С. 74–76.

6. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н. и др. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 540–543.

7. Bradley P.J. Pathology and treatment of salivary gland conditions // Surgery (Oxford). 2006. Vol. 24. № 9. P. 304–311.

8. Madani G., Beale T. Inflammatory conditions of the salivary glands // Semin. Ultrasound, CT, and MRI. 2006. Vol. 27. № 6. P. 440–451.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 780–784

V.V.Lobeyko

FEATURES OF PATHOLOGY OF THE SALIVARY GLANDS IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

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

The article presents the results of a clinical study on the features of age-related pathology of the salivary glands. 5329 records of patients who were hospitalized at the Department of maxillofacial surgery and dentistry in three years has been studied. We studied the frequency and reasons for referral to a specialized hospital for emergency or routine medical care in connection with the pathology of the salivary glands, the structure of diseases of the salivary glands. It is shown that people of elderly and senile age turn for specialized treatment in the Department of maxillofacial surgery and dentistry more than young and middle-aged people.

Key words: gerontostomatology, salivary glands, age-related pathology of the salivary glands, sialadenitis, sialolithiasis, sialadenopathy, sialosys, cysts and tumors of the salivary glands, primary medical documentation

В. С. Маличенко

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СОВРЕМЕННОЙ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; Московский государственный институт международных отношений (университет), 119454 Москва, пр. Вернадского, 76; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

Наступившее тысячелетие проявилось принципиально новой демографической ситуацией, характеризующейся увеличением доли пожилого населения в общей структуре населения мира и распространением хронических неинфекционных заболеваний. Подобные изменения привели к повышению потребности в услугах здравоохранения, в том числе безопасных и эффективных лекарственных средствах (ЛС). Для создания механизмов обеспечения международной безопасности в сегменте обращения ЛС требуется формирование эффективной внешней политики и реформирование нормативно-правовой базы на национальном уровне, а также совершенствование существующей международной и региональной системы регулирования всех этапов обращения ЛС для решения наиболее значимых проблем данного сектора.

Ключевые слова: обращение лекарственных средств, право на здоровье, демографическая ситуация, безопасность, международно-правовая защита

В условиях принципиально новой демографической ситуации, характеризующейся увеличением доли пожилого населения и распространением хронических неинфекционных заболеваний, возникает повышенная потребность в услугах здравоохранения, в том числе безопасных и эффективных лекарственных средствах (ЛС) [1]. Растущая доля населения, принимающего ЛС, может привести к угрожающему увеличению затрат в данной области. Затраты на лекарственную помощь являются доминирующей статьей затрат системы здравоохранения [7]. В современном мире ЛС трансформировались из средства сохранения жизни в инструмент обеспечения социально приемлемого качества жизни. Обеспечение доступа к ЛС, а также их безопасность оказывают прямое влияние на снижение экономического бремени государства от многих заболеваний и способствуют снижению бюджетных и внебюджетных затрат на медицинскую помощь [7]. Востребованной становится выработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающая, пре-

жде всего, законодательные, административные и иные меры, а также разработка стратегии и плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей, особенно в ЛС [1].

Сфера обращения ЛС представляет собой достаточно сложную систему, структурные компоненты которой находятся в постоянном взаимодействии с различными сферами жизнедеятельности человека. В фармацевтической отрасли объективно существует ряд системных проблем, свидетельствующих о серьезной угрозе обеспечения безопасности в сфере обращения ЛС на международном, региональном и национальном уровнях. Прежде всего, это нарушение баланса между мировым потреблением и мировым производством, высокий коэффициент зависимости стран от импорта ЛС, которые ограничивают обеспечение населения необходимыми ЛС и ограничивают контроль за доступом в оборот фальсифицированной, некачественной продукции. Особого внимания заслуживает проблема обеспечения достоверности результатов клинических исследований и транспарентности деятельности регуляторных органов.

Безопасность в сфере обращения ЛС в иерархической структуре безопасности рассматривают в качестве компонента не только экономической и социальной безопасности, а также неразрывно связанной и взаимодействующей с другими видами безопасности. Уровень развития системы лекарственного обеспечения напрямую зависит от эффективности национальной системы здравоохранения, которая, в свою очередь, оказывает существенное влияние на уровень социально-демографических показателей, уровень заболеваемости населения различных возрастных и социальных групп [5]. Безопасность в сфере обращения ЛС означает обеспечение населения при любых внутренних и внешних факторах всей номенклатурой ЛС, не-

обходимых для их здоровья и высокого качества жизни [4].

Безусловно, обеспечение безопасности обращения ЛС является основой полноценной реализации права человека на здоровье. Значительная доля населения государств различных регионов мира, в особенности пожилого возраста, вне зависимости от уровня экономического развития сталкивается с ограничениями реализации права на здоровье, и в большинстве случаев это вызвано отсутствием доступа к необходимым безопасным, качественным и эффективным ЛС. Ситуация усугубляется происходящими демографическими изменениями, приводящими к увеличению численности пожилого населения и повышению инвалидизации.

Данные тенденции определяют необходимость защиты права на здоровье среди наиболее уязвимых групп населения — пожилые, женщины, дети, инвалиды, что в современных условиях возможно только с помощью обеспечения доступа к безопасным, качественным и эффективным ЛС.

Согласно тематическому исследованию о праве пожилого человека на здоровье, одной из основных структурных проблем организации оказания медико-социальной помощи пожилым является ограничение доступа к ЛС [6]. Право человека на здоровье, наряду с другими экономическими и социальными правами, является неотъемлемым для каждого пожилого человека, занимая центральную роль в формировании и развитии политики в области здравоохранения и оказания медицинских услуг во всем мире. Реализация права на наивысший достижимый уровень здоровья возможна только с помощью эффективной и интегрированной системы здравоохранения, основанной на нормативно-правовых механизмах, действующих в соответствии с общепризнанными международными стандартами, национальными и региональными приоритетами. В любом обществе эффективная система здравоохранения является главным элементом существования государства, наравне с демократической политической системой и справедливой системой правосудия [8]. Однако во многих странах несовершенство системы здравоохранения приводит к обширным нарушениям прав человека, в особенности среди старших возрастных групп [9]. Основным элементом эффективной системы здравоохранения и реализации права на наивысший достижимый уровень здоровья является обеспечение безопасности в сфере обращения ЛС.

Хотя пожилые мужчины и женщины включены в число групп, страдающих от нарушений прав

человека и нуждающихся в четких механизмах защиты, вопрос разработки эффективных средств и гарантий обеспечения их прав, особенно в части доступа к безопасным, качественным и эффективным ЛС, часто ускользает из поля зрения при выработке национальных и международных нормативных актов и политики [3]. Обязательство по осуществлению требует от государств принятия соответствующих правовых, административных, бюджетных, судебных, пропагандистских и других мер по полному осуществлению права на здоровье пожилого населения [1]. Лица пожилого возраста должны обладать постоянным доступом к соответствующему, качественному медицинскому обслуживанию.

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, в том числе безопасным, качественным и эффективным ЛС по приемлемым ценам, что значительно снизит уровень инвалидности среди данной возрастной группы и уменьшит бюджетные затраты.

В настоящий момент регулирование обращения ЛС на международном уровне носит весьма фрагментарный характер. Действующие международно-правовые механизмы в большинстве случаев основываются на документах так называемого «мягкого» права и охватывают только отдельные этапы обращения ЛС, что не позволяет в должной степени контролировать безопасность, качество и эффективность продукции, реализуемой в разных регионах мира.

Кардинальные решения проявившихся проблем требуют структурных изменений при активном взаимодействии всех участников фармацевтических и смежных отраслей. Для создания механизмов обеспечения международной безопасности в сегменте обращения ЛС требуется формирование эффективной внешней политики и реформирование нормативно-правовой базы на национальном уровне, а также совершенствования существующей международной и региональной системы регулирования отдельных этапов обращения ЛС для решения наиболее значимых проблем данного сектора [4].

Создание единой системы регулирования обращения ЛС является приоритетным направлением обеспечения безопасности обращения ЛС, а также реализации права пожилого человека на здоровье.

Для улучшения системы регулирования ЛС на глобальном уровне и обеспечения качества продукции, используемой пациентами, необходимо усилить акцент на гармонизации законодательной базы, что предоставит многочисленные преимущества как для регуляторных органов, так и для фармацевтической промышленности и положительно скажется на защите здоровья населения. Все более важное значение приобретает стимулирование и/или разрывывание сотрудничества между регуляторными органами разных регионов мира и сближение технических стандартов.

Для обеспечения безопасности обращения ЛС гармонизация законодательства и требований в сфере обращения ЛС должна затронуть следующие компоненты: клинические исследования, процедуры государственной регистрации, в особенности экспертизу безопасности и эффективности, патентование, ценообразование, противодействие низкокачественной и фальсифицированной продукции. В настоящее время действует множество двусторонних, региональных и глобальных инициатив в области гармонизации. Однако существенные отличия в подходе к осуществлению данных процессов, а также в уровне экономического развития ее участников не позволяют всецело охватить вышеупомянутые компоненты.

Также в качестве важного элемента обеспечения реализации права пожилого человека на здоровье следует рассматривать принятие международной конвенции по защите прав лиц пожилого возраста, которая позволит повысить информиро-

ванность общественности о проблемах пожилого населения, устранить пробелы в законодательстве, а также возложить на государства конкретные обязательства по уважению и защите прав пожилых, в том числе для обеспечения безопасности обращения лекарственных средств [2].

Литература

1. Абашидзе А.Х., Маличенко В.С. Международно-правовые основы защиты прав пожилых людей // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 11–17.
2. Абашидзе А.Х., Маличенко В. С. Международные и национальные правовые средства обеспечения социальной справедливости в отношении лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2014. № 2 С. 291–296.
3. Доклад Верховного комиссара ООН по правам человека. E/2012/51. ЭКОСОС. 2012.
4. Маличенко В.С. Обращение лекарственных средств — элемент стратегии национальной безопасности США // Обозреватель. 2013. № 7. С. 80–91.
5. Пархоменко Д.В. Теоретические основы и организационно-методические подходы к обеспечению национальной безопасности России в сфере обращения лекарственных средств: Дис. докт. фарм. наук. М., 2005.
6. 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. Генеральная ассамблея ООН. Доклад Совета по правам человека. A/HRC/18/37. 2011. URL: http://www2.ohchr.org/english/bodies/hrcouncil/docs/18session/A-HRC-18-37_ru.pdf.
7. Congressional Budget Office. Offsetting effects of prescription drug use on medicare's spending for medical services. Washington, DC: CBO, November 2012.
8. Freedman L. Achieving the MDGs: Health Systems as core social institutions // Development. 2005. Vol. 48(1). P. 19–24.
9. World Health Organization. Everybody's Business: Strengthening Health Systems to Improve Health Outcomes. Geneva: WHO, 2007.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 785–787

V.S. Malichenko

ENSURING OF SAFETY OF THE CIRCULATION OF MEDICINES IN THE CURRENT DEMOGRAPHIC SITUATION

Peoples' Friendship University of Russia, 6 ul. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198; MGIMO University, 76 pr. Vernadskogo, Moscow 119454; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

The new millennium was manifested by principally new demographic situation characterized by an increase in the proportion of elderly population in the total population of the world and the spread of chronic non-communicable diseases. These changes have led to increased demand for health services, including safe and effective medicines. Creation of mechanisms ensuring international security of medicines circulation requires formation of an effective foreign policy and the reform of the regulatory framework at the national level, as well as improving the existing international and regional regulatory systems of all stages of the drug circulation to solve the most important challenges of the sector.

Key words: circulation of medicines, the right to health, the demographic situation, safety, international protection of human rights

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2014 г. (Т. 27, № 1–4)

- Абашидзе А. Х.* 1, 11–17*;
2, 291–296
- Абикулова А. К.* 3, 589–595
- Абраменко Ю. В.* 3, 544–547
- Абрамов Е. А.* 4, 710–715
- Аканов А. А.* 3, 589–595
- Алексеев С. М.* 3, 407–411
- Алипер А. М.* 4, 631–636
- Андреев Е. М.* 2, 229–235
- Анисимов В. Н.* 2, 209–212,
284–290
- Анисимов С. В.* 3, 447–451
- Арутюнян А. В.* 2, 275–283
- Архаров И. В.* 1, 115–119
- Арьев А. Л.* 3, 560–565,
566–568; 4, 771–775
- Арьева Г. Т.* 3, 560–565,
566–568; 4, 771–775
- Афанасьев С. А.* 3, 457–462
- Ахмадишина Л. Э.* 3, 412–417
- Ахминеева А. Х.* 1, 50–53
- Бабич В. В.** 3, 575–577
- Балыкина А. О.* 3, 472–476
- Баранов В. С.* 2, 247–256;
3, 418–424; 4, 704–709
- Баранова Е. В.* 2, 247–256
- Баринов Э. Ф.* 3, 472–476
- Барсуков А. В.* 4, 763–770
- Бартош-Зелёная С. Ю.* 4, 710–715
- Батлуцкая И. В.* 3, 407–411
- Башикирёва А. С.* 2, 297–301
- Белов В. Г.* 1, 172–178
- Белозёрова Л. М.* 1, 179–183
- Белоусова М. Е.* 3, 578–583
- Березина Д. А.* 2, 302–309;
4, 612–620
- Бобошко М. Ю.* 2, 376–381;
4, 758–762
- Богданов Е. А.* 2, 297–301
- Божков А. И.* 1, 72–80; 2, 328–335
- Бойко В. И.* 1, 50–53
- Бойко О. В.* 1, 50–53
- Бондаренко Л. А.* 4, 625–630
- Бондаренко Т. И.* 1, 98–107;
3, 488–495, 496–502
- Боровкова Т. А.* 2, 302–309;
4, 612–620
- Брянцева О. В.* 4, 645–650
- Бубочкина Е. В.* 3, 548–552
- Букалёв А. В.* 2, 265–268
- Бурак Т. Я.* 1, 115–119
- Бычковская И. Б.* 3, 432–446
- Васильев В. Н.** 4, 763–770
- Васильев Л. А.* 1, 141–148
- Васильева О. В.* 1, 54–61
- Вебер П.* 3, 519–530
- Веберова Д.* 3, 519–530
- Венгерин А. А.* 4, 662–667
- Веткова Л. Г.* 4, 631–636
- Викторов А. А.* 1, 37–43
- Виноградова И. А.* 1, 195–197;
2, 265–268
- Вишнякова Х. С.* 4, 631–636
- Вопель Дж. В.* 2, 229–235
- Вязьмин А. М.* 1, 165–171
- Гавриленко Т. В.* 1, 30–36
- Гаврилов И. В.* 3, 477–483;
4, 612–620
- Герасименко Е. Н.* 3, 477–483
- Гирич М. С.* 2, 328–335
- Гладких В. Д.* 1, 37–43
- Гладышев Г. П.* 2, 225–228
- Глотов О. С.* 2, 247–256;
3, 418–424; 4, 704–709
- Глуховской Д. В.* 4, 763–770
- Гоголашвили Н. Г.* 4, 672–677
- Голованова Л. Е.* 2, 376–381;
4, 758–762
- Голубева Е. Ю.* 2, 310–314
- Голубцова Н. Н.* 1, 54–61
- Гончарова Е. Ю.* 3, 553–559
- Гончарова Н. Д.* 2, 269–274;
4, 662–667
- Горанский А. И.* 2, 265–268
- Горбач Т. В.* 4, 625–630
- Горишнуова Н. К.* 1, 129–133
- Гребнев Д. Ю.* 2, 348–352
- Грибанов А. В.* 4, 668–671
- Гудинская Н. И.* 1, 50–53
- Гудошников В. И.* 1, 44–49
- Гунин А. Г.* 1, 54–61
- Гутоп Е. О.* 1, 108–114
- Давыдов В. В.** 4, 607–611
- Данлади С. Д.* 2, 328–335
- Дворецкий Д. П.* 3, 447–451
- Демьяненко С. В.* 1, 94–97
- Депутат И. С.* 4, 668–671
- Деревянных Е. В.* 4, 672–677
- Дзержинский Н. Э.* 1, 81–86
- Длубовская В. Л.* 1, 72–80
- Долгова В. И.* 2, 315–320
- Дурнова А. О.* 4, 651–656
- Дыдышко В. Т.* 4, 763–770
- Дьяконов М. М.* 4, 651–656,
657–661, 776–779
- Дьяченко Т. В.* 1, 184–189;
3, 553–559
- Егоров Е. Е.** 4, 631–636
- Елашкина Е. В.* 1, 108–114
- Емельянов В. В.* 4, 730–736
- Еськов В. М.* 1, 30–36
- Ефремова О. А.* 3, 407–411
- Ешманова А. К.* 3, 589–595
- Жаворонков А. А.** 4, 631–636
- Жаринов Г. М.* 2, 284–290
- Жданов Д. А.* 2, 229–235
- Жекалов А. Н.* 3, 484–487;
4, 699–703
- Жилинская Е. В.* 2, 376–381;
4, 758–762
- Жуков В. Н.* 1, 179–183
- Заплутанов В. А.** 1, 172–178
- Захарова И. С.* 3, 584–588
- Захарова Н. О.* 1, 124–128
- Звездина Е. М.* 3, 477–483
- Зобнина М. П.* 4, 763–770
- Зоткин Е. Г.* 2, 366–375
- Зуйков С. А.* 3, 463–467
- Иванова Л. Г.** 4, 662–667
- Иващенко Т. Э.* 3, 418–424
- Ильина Т. Н.* 2, 265–268
- Ильницкий А. Н.* 3, 584–588;
4, 645–650
- Илюха В. А.* 1, 195–197;
2, 265–268
- Инарокова А. М.* 4, 727–729
- Иорданишвили А. К.* 3, 569–574,
575–577; 4, 776–779
- Ишунина Т. А.* 4, 621–624
- Ищук В. А.* 1, 134–140

* Номер, страницы.

- Кабеева Е. Н.** 4, 746–752
Каган О. Ф. 1, 141–148;
 3, 537–543
Каледин А. Л. 1, 115–119
Калмаханов С. Б. 3, 589–595
Каминский М. Ю. 3, 578–583
Кантемирова Р. К. 1, 120–123;
 2, 382–388; 3, 548–552
Карантши Г. В. 1, 94–97
Карташова Е. А. 4, 737–745
Каспаревич А. Ю. 1, 184–189;
 3, 553–559
Катырева Ю. Е. 3, 477–483
Качесов Э. Ю. 3, 503–509;
 4, 683–692
Кветной И. М. 4, 651–656
Китачёв К. В. 1, 156–159
Кицышин В. П. 4, 763–770
Коваленко А. Л. 3, 553–559;
 4, 746–752
Кожевникова О. С. 1, 87–93;
 2, 336–340
Козак В. А. 4, 625–630
Козак Д. М. 1, 50–53
Козина Л. С. 2, 353–357
Козлов К. Л. 1, 115–119, 156–159;
 2, 382–388; 3, 503–509,
 510–518; 4, 683–692, 716–719
Козлов С. В. 3, 468–471
Колегова Н. Г. 1, 179–183
Колесникова И. Н. 1, 134–140
Колосова Н. Г. 1, 87–93;
 2, 336–340; 4, 637–644
Корболина Е. Е. 2, 336–340
Корневский А. В. 2, 275–283
Коркушко О. В. 1, 134–140; 3, 596
Корытина Г. Ф. 3, 412–417
Косилов К. В. 1, 149–155
Косилова Л. В. 1, 149–155
Костюк И. П. 1, 141–148
Кочанов И. Н. 1, 115–119
Кочетова О. В. 3, 412–417
Кочурова Е. В. 3, 468–471
Кравченко А. Н. 3, 472–476
Кравчук В. Н. 3, 510–518;
 4, 716–719
Красных М. А. 1, 149–155
Крестьянинов С. С. 1, 141–148
Кривенков С. Г. 2, 382–388
Кривецкий В. В. 4, 645–650
Криворучко Т. В. 2, 328–335
Кривошеева М. Д. 1, 184–189;
 3, 553–559
Крулевский В. А. 4, 720–726
Ксенофонтов А. И. 1, 37–43
Кудрявцева А. В. 4, 631–636
Кузник Б. И. 3, 399–406
Кургузова Н. И. 1, 72–80;
 2, 328–335
Куртасов А. А. 3, 578–583
Кутилин Д. С. 1, 98–107;
 3, 488–495, 496–502
Кэрэуш Я. В. 4, 668–671
Лебедева Е. А. 3, 578–583
Лебедь Е. Н. 2, 328–335
Левашиова Т. В. 3, 452–456
Линькова Н. С. 1, 108–114;
 3, 399–406; 4, 651–656,
 657–661, 699–703
Лисененков А. И. 2, 236–240
Лобейко В. В. 4, 780–784
Лопарев С. А. 1, 149–155
Лотош Т. А. 2, 265–268
Луговской Е. В. 1, 134–140
Макарова Е. А. 2, 358–365
Маклакова И. Ю. 2, 348–352
Маличенко В. С. 1, 11–17;
 2, 291–296; 4, 785–787
Манских В. Н. 3, 425–431
Манишарипова А. Т. 3, 589–595
Матвеева Ю. П. 2, 265–268
Матвиенко М. Г. 1, 81–86
Медведев Д. С. 4, 657–661
Медведев Н. В. 1, 129–133
Мелузинова Х. 3, 519–530
Менджерцкикий А. М. 1, 94–97
Мещанинов В. Н. 3, 477–483;
 4, 730–736
Мирохина М. А. 4, 763–770
Мирошниченко И. В. 3, 452–456
Михайлец А. О. 2, 328–335
Михайлов С. С. 3, 510–518;
 4, 716–719
Михайлова О. Н. 2, 213–224
Михалёва И. И. 1, 98–107;
 3, 488–495, 496–502
Михальский А. И. 2, 321–327
Мойса С. С. 1, 62–71
Мордовский Э. А. 1, 165–171
Мороз И. Н. 4, 678–682
Морозова Е. Е. 1, 37–43
Мустафина О. Е. 3, 412–417
Мякотных В. С. 2, 302–309;
 4, 612–620
Назаров М. В. 4, 746–752
Найден Т. В. 4, 710–715
Намазова И. К. 1, 160–164
Насибуллин Т. Р. 3, 412–417
Наскалова С. С. 1, 134–140
Немкова Э. А. 3, 578–583
Никитин Ю. П. 2, 241–246
Николенко В. Н. 3, 468–471
Ничик Т. Е. 4, 651–656
Новосельцев В. Н. 2, 341–347
Новосельцева Ж. А. 2, 341–347
Ноздрачёв А. Д. 1, 62–71
Нуркатова Л. Т. 1, 190–194
Оганян Т. Э. 4, 662–667
Один В. И. 1, 18–29
Олексюк И. Б. 3, 503–509,
 510–518; 4, 683–692, 716–719
Оленская Т. Л. 4, 645–650
Оракова Ф. Х. 4, 727–729
Орлова А. О. 4, 699–703
Павленко А. Н. 1, 141–148
Парфёнов Ю. А. 1, 172–178
Пересадин Н. А. 1, 184–189
Петров В. В. 1, 54–61
Петров К. Ю. 1, 156–159
Пихур О. Л. 3, 569–574;
 4, 776–779
Полев А. В. 4, 645–650
Поликарпов Л. С. 4, 672–677
Поляков В. И. 3, 584–588;
 4, 645–650
Полякова В. О. 4, 651–656
Полякова И. В. 3, 418–424;
 4, 704–709
Попов К. В. 4, 631–636
Попов Р. В. 3, 578–583
Процаев К. И. 3, 407–411;
 4, 645–650
Пузанов М. В. 3, 447–451
Пустовалов А. С. 1, 81–86
Путрова О. Д. 3, 457–462
Радута В. И. 2, 297–301
Рамазанова К. А. 4, 727–729
Реброва Т. Ю. 3, 457–462
Репин А. Н. 3, 457–462
Романцов М. Г. 4, 737–745
Румянцева С. А. 4, 746–752
Румянцева Ю. В. 4, 637–644
Рыжак Г. А. 1, 94–97; 3, 560–565,
 575–577; 4, 699–703,
 776–779
Сазонов А. Б. 1, 156–159
Сарвилина И. В. 4, 737–745
Сафарова А. А. 2, 236–240

- Сафарова Г. Л. 2, 236–240
 Свинцов А. А. 2, 297–301
 Селецкий С. С. 1, 115–119
 Сергеев И. В. 3, 447–451
 Сергеева И. Г. 1, 179–183
 Сиденкова А. П. 2, 302–309
 Сидоренко А. В. 2, 213–224
 Сидоров В. И. 1, 72–80
 Силина Е. В. 4, 746–752
 Сиротин А. Б. 1, 179–183
 Сиротина С. С. 3, 407–411
 Скалыга И. М. 3, 553–559
 Слюсарев А. С. 1, 156–159
 Слюсарь Т. А. 3, 544–547
 Смолькин А. А. 2, 358–365
 Смольников А. В. 3, 503–509;
 4, 683–692
 Снежкина А. В. 4, 631–636
 Собянин Ф. И. 3, 407–411
 Соколова А. А. 1, 30–36
 Соколова И. Б. 3, 447–451
 Соловьёв А. Г. 1, 165–171
 Соловьёв М. М. 3, 560–565,
 566–568
 Сорокина Е. А. 3, 452–456
 Сосин И. К. 3, 553–559
 Сосновский С. О. 3, 537–543
 Стародубцева И. А. 3, 531–536;
 4, 693–698
 Стефанова Н. А. 2, 336–340
 Столпникова В. Н. 3, 452–456
 Ступин В. А. 4, 746–752
 Султанова С. С. 3, 584–588;
 4, 645–650
 Таптыгина Е. В. 4, 672–677
 Тарновская С. И. 1, 108–114;
 3, 399–406; 4, 651–656
 Татарина О. В. 2, 241–246
 Тахтаева Н. Ю. 2, 376–381;
 4, 758–762
 Твердохлеб Т. А. 3, 472–476
 Тезекбаева З. С. 1, 190–194
 Телегина Д. В. 1, 87–93
 Тикуннова Т. С. 3, 407–411
 Тишко В. В. 4, 683–692, 763–770
 Ткаченко Е. Л. 3, 477–483
 Топорова С. Г. 3, 452–456
 Тренева Е. В. 1, 124–128
 Трифонов Н. И. 4, 657–661
 Трофимович С. Л. 3, 578–583
 Туктарова И. А. 3, 412–417
 Тулебаев К. А. 3, 589–595
 Турьева Л. В. 3, 418–424;
 4, 704–709
 Узенбаева Л. Б. 2, 265–268
 Федорец В. Н. 4, 710–715
 Федорцева Р. Ф. 3, 432–446
 Фидарова З. Д. 2, 382–388;
 3, 548–552
 Фурсова А. Ж. 1, 87–93;
 2, 336–340; 4, 637–644
 Хавинсон В. Х. 1, 108–114,
 156–159; 2, 257–264, 382–388;
 3, 399–406; 4, 651–656,
 662–667, 699–703
 Хадарцев А. А. 1, 30–36
 Хайрутдинов Д. Р. 1, 172–178
 Хамдаллах А. 4, 607–611
 Хамнагадаев И. И. 4, 672–677
 Харитонова Т. В. 2, 366–375
 Хейфец В. Х. 1, 141–148;
 3, 537–543
 Хижкин Е. А. 2, 265–268
 Химикина О. И. 1, 30–36
 Хорошинина Л. П. 3, 418–424;
 4, 704–709
 Хубулава Г. Г. 3, 510–518;
 4, 716–719
 Царахова Н. М. 3, 548–552
 Цветикова Л. Н. 3, 531–536
 Цукурова Л. А. 4, 746–752
 Чайковская В. В. 3, 589–595
 Чалисова Н. И. 3, 484–487;
 4, 699–703
 Чернова Г. И. 2, 297–301
 Чернякина Т. С. 2, 297–301
 Чичановская Л. В. 4, 746–752
 Чуев Ю. Ф. 3, 553–559
 Чурносков М. И. 3, 407–411
 Шатило В. Б. 1, 134–140
 Шестаев А. Ю. 1, 141–148
 Шестаков В. П. 2, 297–301
 Шишкевич А. Н. 3, 510–518;
 4, 716–719
 Шкиреева С. Ю. 2, 366–375
 Школьников В. М. 2, 229–235
 Шостка К. Г. 1, 141–148
 Щербаков Д. Л. 4, 730–736
 Щербаков С. Д. 4, 753–757
 Щербакова Л. В. 2, 241–246
 Эрдман В. В. 3, 412–417
 Юнаш В. Д. 2, 265–268
 Явишева Т. М. 4, 753–757
 Яковлев Н. А. 3, 544–547
 Яковлев О. Г. 1, 124–128
 Якунченко Т. И. 3, 407–411
 Якуцени П. П. 4, 651–656
 Янковский В. В. 3, 569–574;
 4, 776–779
 Янова О. А. 4, 657–661
 Яскевич Р. А. 4, 672–677
 Ястребов А. П. 2, 348–352