

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2015
Том
Vol. 28

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Молекулярные и физиологические
механизмы старения

Патогенез и терапия
ассоциированных с возрастом
заболеваний

Социальные аспекты геронтологии



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2015

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 8, № 1

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'tnitsky	(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 • 2015

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 8, № 1

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В. Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак	(Санкт-Петербург)	— ответственный секретарь
В. С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
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, 2015. Т. 28. № 1. 196 с., ил.

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

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

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 439 9534; факс (812) 436 9567
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 20.03.2015 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 24,5.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376 Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6.

© Успехи геронтологии, 2015
© Геронтологическое общество, 2015

<p><i>Мустафина О.Е., Сомова Р.Ш.</i> Некоторые итоги молекулярно-генетических исследований старения и долголетия</p>	11	<p><i>Mustafina O.E., Somova R.Sh.</i> Some results of molecular genetic researches of aging and longevity</p>
<p><i>Макрушин А.В.</i> Об эволюционном предшественнике механизма старения</p>	27	<p><i>Makrushin A.V.</i> Hypothesis of formation during the evolution of mechanism of senescence</p>
<p><i>Козлов К.Л., Солдатов В.М., Пальцева Е.М., Седов Е.В., Полякова В.О., Линькова Н.С.</i> Роль сигнальных молекул эндотелия в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний</p>	29	<p><i>Kozlov K.L., Soldatov V.M., Paltseva E.M., Sedov E.V., Polyakova V.O., Linkova N.S.</i> The role of endothelial signal molecules in pathogenesis of age-associated diseases</p>
<p><i>Ишунина Т.А.</i> Размеры ядер и перикарионов нейронов базального ядра Мейнерта и заднего гипоталамуса в разных возрастных группах</p>	37	<p><i>Ishunina T.A.</i> Nuclear and perikarya sizes of the neurons in the nucleus basalis of Meynert and posterior hypothalamus in different age groups</p>
<p><i>Нестерова А.А., Ермилов В.В.</i> Является ли возрастная макулярная дегенерация проявлением болезни Альцгеймера?</p>	42	<p><i>Nesterova A.A., Ermilov V.V.</i> Is age-related macular degeneration a manifestation of Alzheimer's disease?</p>
<p><i>Соколова И.Б., Анисимов С.В., Пузанов М.В., Сергеев И.В., Дворецкий Д.П.</i> Старение микрососудистой сети, образовавшейся в коре головного мозга после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток</p>	48	<p><i>Sokolova I.B., Anisimov S.V., Puzanov M.V., Sergeev I.V., Dvoretzky D.P.</i> The aging of microvascular network formed in cortex following intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells</p>
<p><i>Манских В.Н., Ганчарова О.С., Новиков Е.А., Кондратьев Е.Ю., Скулачев В.П., Мошкин М.П.</i> Спектр спонтанных патологических изменений у слепушонки обыкновенной и влияние на него митохондриально-направленного антиоксиданта <i>SkQ1</i></p>	53	<p><i>Manskikh V.N., Gancharova O.S., Novikov E.A., Kondratyuk E.Yu., Skulachev V.P., Moshkin M.P.</i> Spectrum of spontaneous pathological changes in mole-voles and the effect of mitochondria-targeted antioxidant <i>SkQ1</i> on it</p>
<p><i>Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Жарков С.В., Гаврилов И.В., Катирева Ю.Е.</i> Влияние синтетических пептидов на темпы старения пациентов с хроническими полиморбидными и психоорганическими нарушениями центральной нервной системы в стадии ремиссии</p>	62	<p><i>Meshchaninov V.N., Tkachenko E.L., Zharkov S.V., Gavrilov I.V., Katireva U.E.</i> Effect of synthetic peptides on aging of patients with chronic polymorbidity and organic brain syndrome of the central nervous system in remission</p>
<p><i>Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Полякова В.О., Линькова Н.С., Гурко Г.И.</i> Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на синтез оксида азота при старении эндотелия сосудов <i>in vitro</i></p>	68	<p><i>Molodzova I.D., Medvedev D.S., Polyakova V.O., Linkova N.S., Gurko G.I.</i> Influence of millimeter-wave electromagnetic emission on nitric oxide synthesis during vessel endothelium aging <i>in vitro</i></p>
<p><i>Захарова Н.О., Тренева Е.В.</i> Влияние суточных ритмов секреции кортизола на показатели биологического возраста ветеранов боевых действий</p>	72	<p><i>Zakharova N.O., Treneva E.V.</i> Effect of circadian rhythm of cortisol secretion on indicators of biological age of combat veterans</p>
<p><i>Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В.</i> Остеопороз у мужчин: актуальность проблемы</p>	77	<p><i>Polyakova Ju.V., Simakova E.S., Seewordova L.E., Zavadovsky B.V.</i> Osteoporosis in men: current issues</p>
<p><i>Дьячкова Г.В., Сазонова Н.В., Ларионова Т.А., Дьячков К.А.</i> Плотность костей, образующих тазобедренный и коленный суставы, у больных старше 60 лет с коксартрозом и гонартрозом по данным мультисрезовой компьютерной томографии</p>	80	<p><i>Diachkova G.V., Sazonova N.V., Larionova T.A., Diachkov K.A.</i> Density of the bones forming hip and knee joints in patients aged over 60 years with coxarthrosis and gonarthrosis according to multislice computed tomography</p>

<p><i>Стогов М.В., Овчинников Е.Н., Сазонова Н.В.</i> Особенности метаболического статуса пациентов разных возрастных групп на стадиях остеоартроза крупных суставов</p>	86	<p><i>Stogov M.V., Ovchinnikov E.N., Sazonova N.V.</i> Metabolic status of patients of different age groups on the stages of osteoarthritis</p>
<p><i>Прокопенко Н.А.</i> Оценка и прогнозирование адаптационных возможностей организма у женщин разного возраста в зависимости от исходного состояния вегетативной регуляции ритма сердца</p>	91	<p><i>Prokopenko N.A.</i> Evaluation and prediction of the adaptive capabilities of the women depending on age and of initial state autonomic of the regulation of the cardio rhythm</p>
<p><i>Рыжак А.П., Чалисова Н.И., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Рыжак Г.А., Жекалов А.Н.</i> Влияние полипептидов на регенерацию клеток в культуре разных тканей молодых и старых крыс</p>	97	<p><i>Ryzhak A.P., Chalisova N.I., Linkova N.S., Khalimov R.I., Ryzhak G.A., Zhekalov A.N.</i> Polypeptides influence on tissue cell cultures regeneration of various age rats</p>
<p><i>Бабенко Н.А., Тимофийчук О.А., Белый А.Н.</i> Роль нейтральной сфингомиелиназы в развитии резистентности мышечной ткани к действию инсулина в старости и возможность ее коррекции с помощью N-ацетилцистеина</p>	104	<p><i>Babenko N.A., Timofechuk O.A., Belyi A.N.</i> Role of neutral sphingomyelinase in age-dependent muscle insulin resistance development and its improvement with N-acetylcysteine</p>
<p><i>Барбараш Л.С., Каретникова В.Н., Волькова М.А., Коломытцева И.С., Шибанова И.А., Кашталап В.В., Сизова И.Н.</i> Прогрессирование некоронарного атеросклероза после инфаркта миокарда у пациентов разных возрастных групп</p>	109	<p><i>Barbarash L.S., Karetnikova V.N., Volykova M.A., Kolomytseva I.S., Shibanova I.A., Kashtalap V.V., Sizova I.N.</i> Non-coronary atherosclerosis progression after myocardial infarction in patients of different age groups</p>
<p><i>Гуляев Н.И., Кузнецов В.В., Полтарейко Д.С., Олексюк И.Б., Гордиенко А.В., Барсуков А.В.</i> Характеристика поражений артерий у больных ишемической болезнью сердца и хроническим гепатитом С</p>	118	<p><i>Gulyaev N.I., Kuznetsov V.V., Poltareyko D.S., Oleksyuk I.B., Gordienko A.V., Barsukov A.V.</i> Characteristic of alterations of arteries in patients with ischemic heart disease and chronic hepatitis C</p>
<p><i>Богданов А.Н., Семелев В.Н., Тыренко В.В., Козлов К.Л.</i> Анемический синдром и его особенности у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	124	<p><i>Bogdanov A.N., Semelev V.N., Tyrenko V.V., Kozlov K.L.</i> Anemic syndrome and its specifics in senior patients</p>
<p><i>Овсянников К.А., Веретёнко Е.А., Иорданишвили А.К.</i> Функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника у больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией</p>	132	<p><i>Ovsyannikov K.A., Veretenko E.A., Iordanishvili A.K.</i> Functional state of statokinetic system and cervical spine in edentulous patients with concomitant somatic pathology</p>
<p><i>Балахонов С.И., Иорданишвили А.К.</i> Возрастные особенности распространенности, локализации и клинического течения некоторых форм базально-клеточного рака кожи лица и головы</p>	140	<p><i>Balakhonov S.I., Iordanishvili A.K.</i> Age features of prevalence, localisation and clinical course of some nodular-ulcer forms of basal cell skin cancer of face and head</p>
<p><i>Абраменко Ю.В., Слюсарь Т.А., Яковлев Н.А.</i> Содержание церебрального нейротрофического фактора у мужчин и женщин с хронической ишемией головного мозга</p>	146	<p><i>Abramenko Yu.V., Slyusar T.A., Iakovlev N.A.</i> Evaluated serum levels of brain-derived neurotrophic factor in men and women with chronic brain ischemia</p>
<p><i>Сосновский С.О., Хейфец В.Х., Каган О.Ф.</i> Оценка эффективности лечения гиперактивного мочевого пузыря у пожилых пациентов 60 лет и старше</p>	148	<p><i>Sosnovskiy S.O., Kheyfets V.Kh., Kagan O.F.</i> Assessment of efficiency of treatment of overactive bladder in elderly patients</p>
<p><i>Литынский А.В., Катаева Э.Д., Хейфец В.Х., Каган О.Ф., Шагинян Г.Г.</i> Варикозная болезнь вен малого таза у женщин пожилого возраста как актуальная проблема гериатрии</p>	157	<p><i>Litynski A.V., Kataeva E.D., Kheifetz V. Kh., Kagan O.F., Shaginian G.G.</i> Varicose veins of pelvic in elderly women as actual problem in geriatrics</p>
<p><i>Баев В.М., Ланцова Е.В., Козлов Д.Б.</i> Особенности структурно-функционального состояния сердца у пожилых пациентов при нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса</p>	163	<p><i>Baev V.M., Lantsova E.V., Kozlov D.B.</i> The features of structure-functional heart condition in older patients with unstable angina and left bundle branch block</p>

<i>Башкирѐва А.С., Богданов Е.А., Шестаков В.П., Свинцов А.А., Чернова Г.И., Чернякина Т.С.</i> Организация социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Южном федеральном округе Российской Федерации	168	<i>Bashkireva A.S., Bogdanov E.A., Shestakov V.P., Svintsov A.A., Chernova G.I., Chernyakina T.S.</i> Social services organization for elderly citizens and disabled persons in South Federal district of Russia
<i>Бенберин В.В., Ахетов А.А., Танбаева Г.З.</i> Медико-социальные технологии моделирования активного долголетия в Республике Казахстан	173	<i>Benberin V.V., Ahetov A.A., Tanbaeva G.Z.</i> Medical social modeling technologies for active aging in Kazakhstan
<i>Жилибаев Ф.П., Джунусова Ж.Х.</i> Роль социальной работы в обеспечении жизнедеятельности и жизненной активности пожилых людей в сельской местности Республики Казахстан	177	<i>Zhilibayev F.P., Dzhususova Z.H.</i> The role of social work in providing livelihoods and vital activity of older people in rural areas of the Republic of Kazakhstan
<i>Семѐнова А.Д., Кирицина И.А., Солонина А.В.</i> О перспективах информационного взаимодействия медицинских и фармацевтических работников при оказании помощи геронтологическим больным	183	<i>Semenova A.D., Kirschina I.A., Soloninina A.V.</i> Prospects of information interaction of medical and pharmaceutical specialists in assisting geriatric patients
<i>Арпентьева (Минигалиева) М.Р.</i> Когнитивные функции и нарушения в развитии этих функций у пожилых психически больных людей	189	<i>Arpentieva (Minigalieva) M.R.</i> Cognitive function and abnormalities in their development in elderly mentally ill people

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на диске CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

О. Е. Мустафина, Р. Ш. Сомова

**НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ***

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

В статье описаны достижения молекулярно-генетических исследований фундаментальных основ старения и долголетия, которые представляют определенный интерес для понимания проблемы в целом. Объем результатов исследований по генетике старения огромен. Исследования выполнены с использованием разных экспериментальных стратегий на модельных организмах и выборках из популяций разных народов мира. В рамках международных консорциумов проведен поиск генов старения и долголетия. Получены первые результаты по секвенированию генома супердолгожителей. У организмов разных систематических групп выявлены гены, влияющие на продолжительность жизни, многие из которых являются эволюционно консервативными. В нескольких независимых исследованиях подтверждены ассоциации с долголетием человека полиморфных локусов генов *APOE*, *FOXO1A*, *FOXO3A* и *AKT1*.

Ключевые слова: генетика и эпигенетика старения и долголетия человека, модельные организмы

Длительное время исследование процесса старения было сосредоточено, главным образом, на описании его разнообразных фенотипических проявлений. Была сформирована концепция, согласно которой старение представляет собой сложный биологический непрерывный и необратимый процесс, ведущий к состоянию старости и завершающийся смертью организма. Изучение старения как феномена сопровождалось разработкой многочисленных гипотез. Детальное изложение основных из них представлено во многих монографиях [1, 4] и обзорных статьях. Ни одна из выдвинутых гипотез не объясняет феномен старения в целом. До сих пор не получено однозначного ответа на многие вопросы, в том числе на такие ключевые, как запрограммирован ли процесс старения, каковы триггеры старения, какие факторы детерминируют внутри- и межвидовую вариабельность продолжительности жизни (ПЖ), долголетие. В программе «Наука против старения» сформу-

лированы цели, задачи, приоритетные подходы, большой список актуальных вопросов по проблеме старения [www.scienceagainstaging.com/Books/Program_06_2009_RUS.doc]. Глобальная задача заключается в том, чтобы «сформулировать основные постулаты для теории старения человека. Такие постулаты должны охватывать все основные уровни организации человека (от молекулярно-генетического до организменного) и учитывать эволюционные закономерности ПЖ животных, в том числе человека».

Представленный нами обзор посвящен описанию достижений молекулярно-генетических исследований фундаментальных основ старения и долголетия, которые представляют определенный интерес для понимания проблемы в целом.

**Основные итоги исследований,
проведенных на модельных организмах**

Для исследования феномена старения предлагались разные организмы в качестве модельных. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. В значительном числе исследований для этих целей используют дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*), плесневые грибы-аскомицеты (*Podospora anserina*), круглые черви нематоды (*Caenorhabditis elegans*), плодовые мухи (*Drosophila melanogaster*), домовые мыши (*Mus musculus*). Особое внимание в последние годы уделяется исследованиям уникальных грызунов-долгожителей — голых землекопов (*Heterocephalus glaber*).

Аскомицетный гриб *Podospora anserina* (*P. anserina*) используют как модельный организм более 50 лет для изучения многих фундаментальных проблем, в частности дифференциации, старения и смерти клеток, генетической нестабильности. Аскомицеты имеют многоклеточный нитчатый

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-04-01169).

мицелий. Жизненный цикл этих грибов детально изучен, у них отсутствует бесполое размножение, существует возможность получения гомокариотических штаммов из единичных аскоспор, их легко культивировать. ПЖ составляет 25 дней. Дикие штаммы *P. anserina* подвержены выраженному репликативному старению [3, 97]. Геном *P. anserina* секвенирован (7 хромосом, 34 Mbp, около 11 000 генов) [45]. В экспериментах с *P. anserina* получены доказательства того, что в ограничении ПЖ имеют большое значение взаимодействия ядерного и митохондриального геномов и мутации митохондриального генома. При старении *P. anserina* из митохондриальной ДНК выщепляются отдельные нуклеотидные последовательности, формируются мобильные плазмидоподобные циклические последовательности ДНК (*senDNAs* — «плазмиды старения»), которые внедряются в ядерную ДНК, что приводит, в итоге, к гибели этого организма [7, 97]. В эксперименте с глубоинной культурой, которая поддерживалась благодаря последовательным серийным пассажам, создан спонтанный бессмертный изолят *P. anserina*, мутантный по гену циклооксигеназы-1 (*cox-1*). В клетках такого изолята дыхание осуществляется за счет альтернативной оксидазы, в результате чего в них не накапливаются АФК и не образуется *senDNA* [2, 3].

Почкующиеся дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) — хорошо изученный одноклеточный организм с короткой ПЖ (до 4 дней). Геном *S. cerevisiae* полностью секвенирован (32 хромосомы, 12 Mbp, 6 300 генов, 11% генов гомологичны генам человека) [55]. На этих модельных организмах изучают как репликативное (старение материнской клетки в процессе многократного отпочковывания дочерних клеток), так и хронологическое старение (старение при дефиците питательных веществ, когда клетка не делится). В экспериментах с *S. cerevisiae* показана роль нестабильности генома в старении, обозначены генные сети, контролирующие ПЖ в условиях стресса, идентифицировано несколько десятков генов, мутации в которых оказывают влияние на вариативность ПЖ [133].

В базе данных «GenAge» представлен список 817 генов, ассоциированных с ПЖ *S. cerevisiae* [<http://genomics.senescence.info/genes/search.php?organism=cerevisiae&show=5>]. Белки, кодирующие эти гены, принимают участие в важнейших процессах жизнедеятельности: репликации ДНК, механизмах гомологичной рекомбинации, репара-

ции двухцепочечных разрывов ДНК, регуляции клеточного цикла, регуляции хроматинового сайленсинга, экспрессии генов, дыхания и углеводном метаболизме, росте, защите клеток от оксидативного повреждения. Для многих из этих генов есть гомологи у человека, например гены *Cu*, *Zn*-СОД (*Sod1* у дрожжей, гомолог *SOD1* у человека), *Mn*-СОД (*Sod2*—*SOD2*), гексокиназы (*Hxk2*—*GCK*), деацетилазы гистонов (*Rpd3*—*HDAC2*), цитоплазматической деацетилазы (*Hst12*—*SIRT3*), протеинкиназы *Tor1* (*Tor1*—*TOR*).

В 2002 г. Нобелевскую премию получили S. Brenner, H. R. Horvitz и J. E. Sulston за исследования генетической регуляции развития органов и апоптоза у нематоды *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [28]. Продолжительность жизни нематоды составляет около 20 дней. В связи с особенностями размножения (гермафродическое самооплодотворение) могут формироваться популяции из генетически однородных особей. При этом соматические клетки взрослого червя являются постмитотическими (то есть не делятся) и их число составляет всего 959 клеток [115]. Поэтому нематода является удобной моделью для исследования старения постмитотических тканей (например, мышечной и нервной у человека). *C. elegans* — первый многоклеточный организм, у которого был просеквенирован геном (6 пар гомологичных хромосом, 80–100 млн п.о., около 20 000 генов). Примерно 30% генов нематоды гомологичны генам человека [62, 120].

В результате экспериментов с применением химических мутагенов были получены *C. elegans* с увеличенной средней (на 50%) и максимальной (в 2 раза) ПЖ относительно их ПЖ до эксперимента, другими словами, впервые были получены мутантные нематоды-долгожители. Именно у *C. elegans* впервые был открыт ген долголетия *age-1*, который контролирует активацию спермы [51]. К настоящему времени обнаружены сотни мутаций, в результате которых происходит увеличение ПЖ нематод [9, 71]. Один из генов долголетия у нематод, *daf-2*, является гомологом гена рецептора инсулина у человека [70]. В базе данных «GenAge» дан перечень из 681 гена («pro- и anti-longevity genes») *Caenorhabditis elegans* [<http://genomics.senescence.info/genes/search.php?organism=elegans&show=5>].

Благодаря экспериментам с *C. elegans*, обозначены генные сети, передача сигналов внутри которых и между которыми играет существенную роль

при старении: липофильный сигналинг гонад, инсулиновый сигналинг, *TOR*-, *JNK*-сигналинг [9, 79]. Полный транскриптомный анализ нематод разного возраста показал, что у старых нематод возрастает транскрипционная активность генов *ins-2* и *ins-18*, которые контролируют инсулиновый сигналинг и устойчивость к стрессу [85].

По мнению отдельных ученых, эксперименты на нематодах свидетельствуют в пользу гипотезы о существовании «программы старения». Поводом для такого умозаключения послужили результаты анализа транскриптома молодых и старых нематод. Были выявлены различия между ними в транскрипционной активности многих генов, которые имели сайты узнавания для транскрипционных факторов *ELT-3*, *ELT-5*, *ELT-6*. При блокировании их экспрессии, ПЖ «пожилых» нематод возрастала. Полагают, что они играют существенную роль в развитии и регуляции жизнедеятельности нематод в репродуктивном возрасте, а после его завершения не функционируют [73].

У нематод открыто эпигеномное наследование признака долголетия. Оказалось, что гены *ash-2*, *wdr-5*, *set-2* кодируют белки-«редакторы генома», которые и производят эпигенетические изменения хроматина, передающиеся потомкам от родителей-долгожителей [58].

Плодовую муху *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*) используют в геронтологии как модельный организм почти 100 лет, начиная с 1916 г. Этот организм хорошо изучен и обладает многими качествами, необходимыми для экспериментальных исследований по геронтологии, биологии развития и генетике, в частности невысокой ПЖ (около 3 мес), быстрой сменой поколений [10]. Кроме того, существуют разные линии *D. melanogaster*, отличающиеся по ПЖ, а ее геном секвенирован (8 хромосом, 180 Мbp, 13 600 генов). Значительная часть генов плодовой мухи (около 60 %) гомологична генам человека [6].

Результаты выполненных на *D. melanogaster* исследований позволили оценить роль наследственных факторов в детерминации ПЖ, взаимосвязь старения и репродукции, влияние стресса (высоких температур, ионизирующего излучения, ограничение энергетической ценности питания и др.) на ПЖ, понять роль эволюционно высококонсервативных путей сигнальной трансдукции в старении (инсулиновый сигналинг, *TOR*-, *JNK*-сигналинг), в целом развить эволюционно-генетические гипотезы старения. С помощью этого модельного объекта

выявлены десятки генов старения и долгожительств. Список 129 таких генов представлен в базе данных «GenAge» [<http://genomics.senescence.info/genes/search.php?organism=melanogaster&show=5>].

У *D. melanogaster* обнаружены группы генов, предположительно контролирующих ПЖ: гены, контролирующие биосинтез катехоламинов *Catsup* (*Catecholamines up*), *Ddc* (*Dopa decarboxylase*), *Dox-A2* (*Diphenol oxidase A2*), гены транскрипционных факторов, контролирующих развитие мотонейронов и интернейронов, *stc* (*shuttle craft*, гомолог гена *NFX1* у человека), *tup* (*tail up*, гомолог генов *islet*), *Lim3* (гомолог генов *Lim* у человека), гены *crol* (*crooked legs*, гомолог генов *Sna* у позвоночных) и *esg* (*escargot*, гомолог генов *Slu* у позвоночных) [5, 39].

Инсулиновый сигналинг и у плодовой мухи, и у нематод принимает участие в регуляции размеров тела и ПЖ. Мутации гена *chico* (гомолог рецептора инсулина у человека) сопровождаются возрастанием ПЖ плодовых мух в среднем на 45 % [34].

В экспериментах с *D. melanogaster* было убедительно показано, что изменение уровня экспрессии некоторых генов сопровождается изменением ПЖ. В частности, при снижении транскрипционной активности гена *mth* (*Methuselah*) возрастает устойчивость к стрессам и ПЖ на 35 % [83]. Ген *mth* у *D. melanogaster* гомологичен гену трансмембранного рецептора, ассоциированного с G-белком человека [98]. В 2 раза увеличивается ПЖ и на 40 % репродуктивный период самок плодовых мух, имеющих мутацию в гене *Indy* («I'm Not Dead Yet») [106]. ПЖ плодовых мух при повышении экспрессии гена СОД *sod* увеличивается на 48 %, при увеличении числа копий этого гена и гена каталазы *cat* — в 3 раза [96, 116]. Сравнительно большую ПЖ плодовых мух достигали и при повышении экспрессии гена метионинсульфоксидредуктазы *msra* [89].

К замедлению процессов старения на клеточном уровне и, в итоге, к увеличению ПЖ плодовых мух в 1,5 раза приводит активизация всего одного гена белка *pgc-1* (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator* — активируемый пролифераторами пероксисом рецептор-гамма-коактиватор-1) в ЖКТ [104]. Белок коактивирует действие ряда транскрипционных факторов, регулирует митохондриальный биогенез и обмен веществ.

Домовые мыши *Mus musculus* — хорошо изученные млекопитающие, физиологическая организация которых близка к таковой у человека. ПЖ мышей составляет около 4 лет. Геном мыши секвенирован (40 хромосом, около 2 500 Mbp, примерно 30 000 генов). Гомология с генами человека показана для 79 % генов мыши [90].

У мышей сравнительно с другими млекопитающими, человеком в частности, существенно больше длина теломер и, по всей видимости, их клетки не подвержены репликативному старению [37]. В то же время, клетки мышей отличаются повышенной чувствительностью к окислительным повреждениям и, вероятно, более подвержены старению, опосредованному стрессом [12].

В исследованиях на мышах выявлена взаимосвязь ПЖ с интенсивностью метаболизма, размерами тела. Мыши, нокаутированные по гену рецептора гормона роста, по сравнению с мышами дикого типа отличались большей устойчивостью к окислительному стрессу и большей ПЖ. В то же время, у трансгенных мышей с дополнительными копиями гена гормона роста наблюдали признаки преждевременного старения и меньшую ПЖ [114]. У мышей с использованием технологии нокаута выявлены и другие гены, влияющие на ПЖ: гены рецептора инсулина (*Insr*), субстрата рецептора инсулина-1 (*Irs1*), каталазы (*Cat*), нейропептида гипокретина 2 (или орексина Б, *Ucp2*), а также ген *klotho* [84, 122]. В отдельных популяциях человека выявлены аллельные варианты генов *INSR*, *IRS1*, *KLOTHO*, *CAT* и *UCP2*, ассоциированные с долголетием [11, 75, 107]. Мыши *FIRKO* (*Fat Insulin Receptor Knockout*) отличаются тем, что у них «выключен» ген рецептора инсулина в жировой ткани [74]. При сбалансированном питании масса тела таких животных по сравнению с контрольными меньше на 15–25 %, масса жировых отложений — на 70 %, но ПЖ больше на 18 % [22, 69].

Было показано, что мутации, детерминирующие дефицит гормона роста, влияют на ПЖ мышей, и это были первые наблюдения о том, что мутации в одном гене могут приводить к изменению ПЖ млекопитающих [122]. Вследствие рецессивной мутации в гене транскрипционного фактора *Prop1* (*paired like homeodomain factor 1*), у мышей, гомозиготных по этой мутации (*Prop1^{df/df}*), формируется фенотип карликовости (*Ames dwarf mouse*), который характеризуется дефектом развития клеток гипофиза, задержкой полового созревания, нарушениями репродуктивной функции.

Мыши-карлики *Ames* нечувствительны к гормону роста. Продолжительность их жизни (самцов — 350 дней, самок — более 470 дней) превышает ПЖ контрольных животных на 40–60 % [29]. Ген *Prop1* кодирует белок, который необходим для активации транскрипционного фактора *Pou1f1* (*Pit1*), отвечающего за развитие гипофиза и экспрессию гормонов млекопитающих. Мутация ведет к неправильной дифференциации клеток гипофиза, секретирующих гормон роста, тиреоидстимулирующий гормон и пролактин, а также к бесплодию [81]. У таких мышей понижено содержание пролактина, тиреоидстимулирующего гормона, гормона роста, инсулиноподобного фактора-1, инсулина в крови, повышена чувствительность к инсулину, понижена температура тела [14]. Спонтанные рецессивные мутации в гене *Pou1f1* также являются причиной наследственной карликовости у мышей *Snell*, *Jackson*, *Snell-Bagg*. У карликовых мышей *Snell* понижен уровень инсулина, глюкозы, *IGF-1* в сыворотке крови, а ПЖ на 48 % превышает ПЖ контрольных животных [48].

Как и у карликовых мышей *Ames*, причиной карликовости у человека, в этиологии которой играет роль множественные нарушения гипофиза, является мутация в гене *PROP1* [76]. Люди с такой мутацией могут прожить долгую жизнь. Обнаружение мутаций в одних и тех же генах у людей и мышей с фенотипом карликовости позволяет предположить наличие схожих «сигнальных путей старения» у разных млекопитающих.

У мышей ген *klotho* кодирует мембранный белок, сходный с ферментом β-гликозидазой. Белок *klotho* ингибирует внутриклеточный сигнальный каскад инсулин/инсулиноподобный фактор роста (*IGF-1*), повышает резистентность к окислительному стрессу. Мутация гена *klotho* сопровождается синдромом ускоренного старения у мышей с развитием атеросклероза, остеопороза и бесплодия [78]. Ген *klotho* высококонсервативен. В популяциях человека идентифицированы аллельные варианты гена *KLOTHO*, ассоциированные со снижением минеральной плотности костей и другими признаками старения [91]. Обнаружено, что содержание белка *klotho* в сыворотке крови человека прогрессивно снижается с возрастом. У пожилых людей содержание этого белка в сыворотке крови расценивают как предиктор смертности [129]. Аллельные варианты гена *KLOTHO* ассоциированы в популяциях человека с выживаемостью (постнатальной

ожидаемой ПЖ) и ожидаемой ПЖ в возрасте после 75 лет [11].

К повышению ПЖ мышей приводит мутация в гене *p66*, который контролирует *p53*-зависимую активацию, а как следствие — продукцию АФК, апоптоз [54]. У мышей обнаружены также и мутации, приводящие к сокращению ПЖ: мутации в генах транскрипционных факторов (*p53*), связывающихся с хроматином белков (*p63*, *Ku86*), геликазах (*Wtn*, *Blm*, *PASG*), каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы (*DNA-PKcs*), эндонуклеазы (*Xpg*), деацетилазы (*Sirt1*, *Sirt6*), субъединицы теломеразы (*Terc*), метионин-S-сульфоксидредуктазы А (*MsrA*), митохондриальной ДНК-полимеразы *g* (*Polg*), белка *Brc1*. Это гены, которые кодируют белки, контролирующие стабильность ядерного и митохондриального геномов, репликацию, рекомбинацию, репарацию ДНК, стресс-ответ, репарацию белков. В целом в базе данных «GenAge» представлен список 93 генов, ассоциированных с ПЖ у мышей [<http://genomics.senescence.info/genes/search.php?organism=musculus&show=5>].

Пристальное внимание в последние годы привлекают уникальные грызуны — голые землекопы (*Heterocephalus glaber*), обитающие в Кении, Эфиопии и Сомали. Голые землекопы являются холоднокровными (пойкилотермными) млекопитающими, устойчивыми к гипоксии, с замедленным обменом веществ. Эти животные по сравнению с другими грызунами, схожими по размерам и массе тела (8–10 см, 30 г), имеют существенно большую ПЖ. В ноябре 2010 г. умер самец, которому было 32 года [31].

Геном голого землекопа прочитан (60 хромосом, 2,6 Gb 22 561 белок-кодирующих генов, 244 псевдогена, 85 % генов гомологично генам человека) [72]. Проведены исследования транскриптома мозга, печени и почек новорожденных, 4- и 20-летних животных. В сравнительном исследовании транскриптома печени голого землекопа и мыши было обнаружено, что у голого землекопа выше экспрессия генов, кодирующих белки, вовлеченные в окислительно-восстановительные процессы, и белки митохондрий [132]. Выявлены гены, с которыми предположительно связано долголетие голых землекопов, в частности ген *smad3*, экспрессия которого у землекопов увеличивается с возрастом. У человека белок *SMAD3* является транскрипционным фактором, который принимает

участие в контроле роста половых клеток у мужчин, но с возрастом его экспрессия снижается [105].

Таким образом, благодаря исследованиям на модельных организмах получены обширные сведения о молекулярно-генетических основах старения. При исследованиях на модельных организмах возникают, прежде всего, вопросы о том, какие механизмы старения являются общими для эволюционно удаленных организмов, а какие — специфическими, взаимосвязаны ли со старением и долголетием у человека гены, гомологичные тем, которые ассоциированы с ПЖ у модельных объектов. К настоящему времени показано, что с ПЖ ассоциированы многие консервативные в эволюции гены, определяющие процессы развития, роста, устойчивости к стрессу. Стало очевидным, что существуют эволюционно консервативные механизмы старения, пути сигнальной трансдукции контроля ПЖ. В исследованиях на модельных объектах обоснована роль ряда сигнальных каскадов в регуляции ПЖ: инсулиновый сигналинг, липофильный сигналинг гонад, *JNK*- и *TOR*-сигналинг [13, 67]. Охарактеризованы генные сети «программы продолжительности жизни в условиях стресса», включающие гены сиртуинов, *TOR*-сигналинга, антиокислительных ферментов, ферментов репарации ДНК, репарации белков [30, 64, 87, 117].

Несомненно, что выявление каких-либо механизмов старения, генов, ассоциированных с ПЖ, в экспериментах с одними модельными организмами может инициировать исследования в конкретном направлении на других модельных организмах и человеке.

Основные результаты поиска генов старения и долголетия человека

Установлено, что вклад наследственных факторов в варибельность ПЖ человека составляет в среднем 25 % (10–58 %) [35]. Однако соотносительная роль генетических факторов в достижении сравнительно большей ПЖ повышается в возрасте после 60 лет [63]. Долголетие кластеризуется в отдельных семьях [50]. У родных братьев и сестер долгожителей, возраст которых более 100 лет, шансы тоже стать долгожителями повышены, соответственно, в 8 и 17 раз в сравнении с людьми той же возрастной когорты, но не имеющих в своей семье долгожителей [100].

Полагают, что ПЖ человека, как многофакторный признак, детерминируется большим

числом генов с небольшими эффектами, долгожительство же, особенно экстремальное (более 100 лет), — небольшим числом генов с более сильными эффектами [59]. Поиск генов старения и долголетия у человека представляет значительные трудности из-за отсутствия возможности проведения прямых экспериментов. Кроме того, ПЖ — сложнаследуемый полигенный признак. Поиск генов, детерминирующих вариабельность ПЖ, осуществляется посредством тех же стратегий, что и поиск генов многофакторных признаков и заболеваний. Одной из таких стратегий является генетическое картирование с использованием больших родословных (анализ сцепления), что позволяет проследить сцепление (косегрегацию) признака и маркерных генотипов (определенных хромосомных областей) в семьях с накоплением анализируемого фенотипического признака. В результате, получают сведения о хромосомном регионе, размером от 2 до 50 млн пар оснований, предположительно содержащим аллельные варианты генов с высокой пенетрантностью для анализируемого признака. Особое внимание уделяется близнецовому анализу для выявления соотносительной роли генетических и средовых факторов в формировании признака ПЖ. В подавляющем большинстве исследований анализируют ассоциации аллельных вариантов генов с возрастом, признаком долгожительства в популяциях и семьях.

Итоги поиска генов старения и долголетия человека с использованием больших родословных

В результате полногеномного анализа сцепления был идентифицирован регион на хромосоме 4 (4q22–25) как сцепленный с исключительным долголетием и включающий *SNP* в промоторной области гена *MTTP* (*microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene*, 4q24) [102]. Однако в последующих исследованиях, включая метаанализ, такого рода результат не был воспроизведен [16, 18, 52, 68, 93, 95, 103]. Следует отметить, что в этих исследованиях применяли микросателлитные маркеры с интервалами между ними 5–10 сМ. В то же время, в результате полногеномного анализа сцепления с использованием панели *SNP*-маркеров высокой плотности (9 751 *SNPs*) были выявлены сцепленные с долголетием регионы на хромосомах 3 (3p24–22, $LOD=4.02$) и 9 (9q31–34, $LOD=3.89$), а также на хромосо-

ме 12 (12q24, $LOD=4.05$) при анализе с использованием дифференцированного подхода к отбору участников исследования. Кроме того, было получено косвенное подтверждение о возможном сцеплении долголетия с регионом хромосомы 4 (4q22–25, $LOD=2.2$) [27]. В обнаруженных хромосомных регионах локализовано несколько генов-кандидатов, заслуживающих, по мнению авторов работы, внимания: *TOP2B* (*topoisomerase (DNA) II beta gene*, 3p24.2), *DBC1* (*deleted in bladder cancer 1 gene*, 9q32–q33), *TLR4* (*toll-like receptor 4*, 9q33.1), *ALPK1* (*alpha-kinase 1*, 4q26), *ANK2* (*ankyrin 2 neuronal*, 4q25–q27).

В исследовании, выполненном в рамках проекта ГЕНА (Genetics of Healthy Aging, 15 научных центров из 11 стран Европы), обнаружено сцепление с четырьмя областями на хромосомах 14 (14q11.2, $LOD=3.47$), 17 (17q12–q22, $LOD=2.95$), 19 (19p13.3–p13.11, $LOD=3.76$, 19q13.11–q13.32, $LOD=3.57$). Также были идентифицированы три локуса, сцепленные с долголетием у мужчин (8p11.21–q13.1) и женщин (15q12–q14, 19q13.33–q13.41). Полиморфный локус rs4420638, локализованный в области, где расположены гены *ТОММ40*, *АРОЕ*, *АРОС1*, сцеплен с долголетием при высоком уровне значимости ($p=9.691 \cdot 10^{-8}$). Сцепления с полиморфными локусами на хромосоме 6, где находится ген *FOXO3*, не было выявлено [17].

Итоги анализа ассоциаций аллельных вариантов генов-кандидатов с возрастом человека

Один из эффективных подходов заключается в исследовании полиморфизма генов у стариков и долгожителей в сравнении с таковым в группах лиц другого, более младшего возраста. Предполагается, что среди индивидов, доживших до преклонного возраста (стариков и долгожителей), частота встречаемости аллельных вариантов генов, которые способствуют большей ПЖ, должна быть повышена. Другой подход в исследовании долголетия основан на идентификации генотипов, частоты обнаружения которых в популяции изменяются как функции возраста. Для этого проводят типирование с использованием аллельных вариантов генов (маркеров) индивидов различного возраста. При таком дизайне исследования, частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с предрасположенностью к заболеваниям, ПЖ, вероятно,

должны уменьшаться, тогда как частоты аллелей и генотипов, важных для выживания, должны повышаться с увеличением возраста. Другими словами, частоты аллелей и генотипов, которые влияют на индивидуальную выживаемость, могут изменяться в генотипическом пуле с повышением возраста. Выбор аллельных вариантов генов для исследования может осуществляться заведомо на основе сведений о генах-кандидатах, полученных в опытах с модельными организмами, при изучении наследственных болезней с преждевременным старением (прогерий), анализе ассоциаций с разными заболеваниями. В результате, проверяются гипотезы о значимости полиморфизма конкретных генов в детерминации ПЖ, долголетия.

В отдельных исследованиях были получены сведения о том, что ПЖ человека ассоциирована с аллельными вариантами генов аполипопротеидов *B*, *E*, *AIV*, *CI*, *CIII*. Выявлены также ассоциации с ПЖ аллельных вариантов генов, связанных с функционированием иммунной системы и развитием воспаления: аллельных вариантов генов гистосовместимости (*HLA-DRB1* и *HLA-DQ*), *IL-10*, *IL-19*, белка маренострина (или пирина, *MEFV*), *AKT1* (*RAC-alpha serine/threonine-protein kinase*), эндонуклеазы 1 (*EXO1*), микросомального триглицеридпереносящего белка, белков семейства *FOXO* (*FOXO1* и *FOXO3*) [<http://genomics.senescence.info/genes/longevity.html>]. Значительное число упомянутых выше ассоциаций не смогли подтвердить в последующих исследованиях. Результаты метаанализов или анализов ассоциаций на пулированных выборках подтвердили ассоциацию с ПЖ аллеля *APOE* ε4 и генотипа *ACE I/D* [88, 134]. Также было показано, что наблюдается градиент ассоциаций с возрастом полиморфного локуса $-176C>G$ гена *IL-6* в направлении Северная—Южная Европа [42].

В независимых когортных исследованиях подтверждены ассоциации с долголетием для полиморфных локусов генов *APOE*, *FOXO1*, *FOXO3*, *SIRT3* и *AKT1* [17, 20, 41, 47, 92, 99, 127]. Ассоциации аллельных вариантов гена *FOXO3A* с долголетием были подтверждены и в независимых исследованиях в популяциях жителей Германии, Дании, Италии, Японии, Китая, США, Израиля [8, 47, 82, 99, 113, 128].

Достижения полногеномных исследований старения и долголетия человека

Поиск генов старения и долголетия проводится и с использованием сотен тысяч полиморфных локусов (*SNP*-маркеров), равномерно распределенных по геному на всех хромосомах человека (*GWAS* — *Genome Wide Association Studies*). В этом случае какие-либо предварительные гипотезы не формулируются. В основу метода *GWAS* легли достижения в исследовании гаплоидного генома в рамках международной программы «НарМар», которые позволили разработать биочипы высокого разрешения (например, Illumina Нар310К, Illumina Нар550К), с помощью которых можно оценить частоту до 90 % известных *SNPs*, наиболее распространенных в популяциях человека. Для выполнения *GWAS* необходимы большие по численности выборки людей, значительные материальные средства, дорогостоящее оборудование, поэтому такие исследования проводятся в рамках научных консорциумов при объединении усилий нескольких научных центров. Одним из таких исследований является проект ГЕНА (*Genetics of Healthy Aging*).

Итоги поиска генов старения и долголетия человека представлены в базах данных, в частности «The Human Ageing Genomic Resources» (*HAGR*, <http://genomics.senescence.info/>), «A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies» (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) [118]. Результаты *GWAS*, полученные с использованием не менее 100 тыс. *SNPs* при статистической значимости не менее $1 \cdot 10^{-5}$, представлены на сайте Национального института здоровья США [<http://www.genome.gov/GWAstudies/index.cfm?#1>].

К настоящему времени благодаря исследованиям с использованием *GWAS* обнаружены сотни аллельных вариантов генов, сведения о которых важны для понимания генетики многих сложных признаков. Однако, несмотря на этот очевидный прогресс, *GWAS* не полностью оправдал возложенные на него надежды. Поскольку большинство выявленных аллелей обладает относительно малым эффектом, дискутируется вопрос о «без вести пропавшей наследственности» (*missing heritability*). Высказывается и критическая точка зрения о том, что выявленные ассоциации предоставляют ограниченную возможность проникновения в биологическую суть сложного признака [41]. В качестве альтернативы предлагают поиск редких аллелей (частота в популяции — менее 1 %) с фенотипиче-

ски значимым эффектом в малых популяционных субгруппах, секвенирование определенных областей генома или, в перспективе, всего генома [123].

До «эры GWAS» были идентифицированы аллельные варианты генов, ассоциированные с ПЖ и долголетием. Многие из таких ассоциаций были подтверждены в независимых исследованиях. Однако при проведении GWAS ассоциации этих аллельных вариантов с долголетием или не обнаруживались, или имели недостоверный уровень статистической значимости. Ставится вопрос о том, имеют ли дело исследователи с ложноположительными результатами или же с проявлением популяционно-генетической специфики. Возможно, что в разных популяциях реализуется фундаментальное свойство генетических компенсаторных и адаптивных механизмов, при которых могут активироваться различные гены и разные пути сигнальной трансдукции генной сети, вовлеченной в регуляцию признака в ответ на различные условия [130].

В исследовании K. L. Lunetta и соавт. не было выявлено статистически значимых по критериям, предъявляемым для GWAS ($\rho=5 \cdot 10^{-8}$), ассоциаций с ПЖ. Однако при использовании тестов FBAT (*family-based association test*) и GEE (*generalized estimating equation tests*) нашли ассоциации ($\rho < 0,01$) аллельных вариантов генов *FOXO1*, *GAPDH*, *KL*, *LEPR*, *PON1*, *PSEN1*, *SOD2*, *WRN* с показателем «возраст наступления смерти», генов *GHR*, *LEPR*, *MORF4L1*, *PON1*, *PTH*, *WRN* с показателем «выживаемость при отсутствии болезней до 65 лет», генов *FOXO3* и *CYP19A1* с наступлением естественной менопаузы [86].

В рамках международного консорциума CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium) был проведен метаанализ итогов четырех проспективных GWAS-исследований (Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study, Cardiovascular Health Study, the Framingham Heart Study, Rotterdam Study) и на втором этапе дополнительно еще двух исследований (Leiden Longevity Study cohort, Danish 1905 cohort). При уровне значимости меньшей, чем принята в GWAS, нашли ассоциацию ($\rho=6,77 \cdot 10^{-7}$) с долгожительством полиморфного маркера *rs9664222*, расположенного около гена *MINPP1*, консервативного в эволюции и контролирующего клеточную пролиферацию [94].

В итоге метаанализа девяти GWAS-исследований, выполняемых в рамках консорциума CHARGE (25 000 человек европейского происхождения 55 лет и старше), не было обнаружено при требуемом для GWAS уровне значимости ассоциаций аллельных вариантов генов с ПЖ, при этом анализировали показатели смертности от всех причин (*all-cause mortality*) и выживаемости при отсутствии болезней или смерти (*survival free of major disease or death*). Но были обнаружены 14 SNP-маркера, имеющие значение как предикторы риска смерти, и 8 SNP-маркера — как предикторы выживаемости ($\rho < 10^{-5}$). Все они локализованы около или в генах, которые отличаются высокой экспрессией в головном мозге (*HECW2*, *HIP1*, *BIN2*, *GRIA1*) или контролируют развитие и функцию нейронов (*KCNQ4*, *LMO4*, *GRIA1*, *NETO1*), аутофагию (*ATG4C*), ассоциированы с риском развития рака, болезни Альцгеймера и других патологий [125].

В итоге полногеномного скрининга найдена ассоциация ($\rho=3,39 \cdot 10^{-17}$) полиморфного SNP-маркера, локализованного в гене *TOMM40* (*rs4420638*, 19q13.32) вблизи гена *APOE*, с выживаемостью в старческом возрасте, что, по мнению авторов, подтверждает роль полиморфизма гена *APOE* в детерминации варибельности ПЖ [40]. В другом исследовании обнаружили ассоциацию с SNP-маркером (*rs4420638*) около *APOC1* гена ($\rho=1,8 \cdot 10^{-10}$), но эта ассоциация в своей основе имела неравновесное сцепление с аллелем *APOE*4* [92]. Ассоциация с долголетием полиморфного маркера *rs2075650*, локализованного в *APOE/TOMM40*-локусе, выявлена и в другом полногеномном исследовании [110]. Согласно результатам этого исследования, комбинированный эффект большого числа аллелей лежит в основе исключительного долгожительства. Неопровержимые, по мнению авторов, доказательства получены для 281 SNP-маркера, включая *rs2075650* (*TOMM40/APOE*). Модель генетического риска, имеющая в своей основе этот 281 SNP-маркер, обладает точностью предсказания возраста 100 лет (61%), 102 года и старше (71%), 105 лет и старше (85%). Полагают, что такие свойства модели обусловлены тем, что вклад генетических факторов в исключительное долголетие становится все более и более значительным с возрастанием ПЖ после 100 лет. В модель генетического риска вовлечены, по меньшей мере, 130 генов, большинство которых ассоциированы с раз-

личными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, диабет, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания) и кодируют белки, вовлеченные в основные известные механизмы старения. Среди них присутствуют аллельные варианты генов *LMNA* (*rs915179*), *WRN* (*rs1800392*), *SOD2* (*rs2758331*), *CDKN2A* (*rs1063192*), *SORCS1* (*rs7907713*), *SORCS2* (*rs6812745*) [110]. Как показал анализ *in silico*, 90 % из 801 долгожителя, принявшего участие в исследовании, могут быть сгруппированы в 27 кластеров с различной «генетической сигнатурой» исключительного долголетия. Эти генетические сигнатуры характеризуют различные субгруппы долгожителей по предрасположенности к разным заболеваниям на протяжении, по крайней мере, 5 % их жизни. В последующем метаанализе, проведенном с привлечением материалов пяти независимых исследований, была подтверждена ассоциация с долголетием полиморфного локуса *rs2075650* (*ТОММ40/АРОЕ*) [109, 112].

При полногеномных исследованиях ассоциаций обнаруживают и аллели, ассоциированные с ПЖ и уровнем значимости, не соответствующим необходимым требованиям, то есть аллели с малым эффектом. Однако было показано, что сочетанный эффект полигенного множества (*polygenic score*) на ПЖ был существенным и статистически значимым, воспроизводимым в независимых популяциях [130]. Генетические факторы (39 аллелей долголетия, отобранные по итогам полногеномного типирования) в своей совокупности влияют на ПЖ, а также оказывают сочетанный эффект и на возраст манифестации основных возраст-ассоциированных заболеваний, но меньший, чем на ПЖ. В число этих аллелей входили те, которые кодируют белки клеточной адгезии, пролиферации, ответа на повреждение, путей сигнальной трансдукции в мозге. По мнению авторов, эффекты этих аллелей на ПЖ опосредованы как через связанные с процессами старения механизмами, так и с механизмами развития заболеваний. В то же время, вполне возможно, что эффекты аллелей долголетия на риск развития заболеваний реализуются через неспецифические механизмы старения. Сочетанное влияние аллелей с малым эффектом может быть описано относительно простым взаимоотношением «генетическая доза — фенотипический ответ» (*genetic dose — phenotypic response relationship*) [130].

Обращают на себя внимание итоги метаанализа 372 GWAS, в которых были идентифициро-

ваны 1 775 SNPs, ассоциированных со 105 заболеваниями, для описания «геномного ландшафта» (*genomic landscape*) предрасположенности к заболеваниям. Не было выявлено ассоциаций с широко распространенными заболеваниями генов консервативных сигнальных путей (инсулин/*IGF-1*-, *ROS*-, *mTOR*-сигналинг и др.), взаимосвязанных со старением и ПЖ модельных организмов [65]. Однако в ассоциативных исследованиях с использованием аллельных вариантов генов-кандидатов и при анализе родословных были выявлены ассоциации полиморфных SNP-маркеров около генов *GF1R*, *FOXO3A*, *AKT1* [99, 109, 110]. Вполне возможно, что этот метаанализ не имел достаточной силы для обнаружения взаимосвязи консервативных генов-кандидатов ПЖ с заболеваниями человека. В качестве более соответствующего подхода для интерпретации результатов GWAS сложных признаков предлагают проводить анализ множества SNP-маркеров, сгруппированных по признаку принадлежности к сигнальному пути или к конкретному генетическому региону [41]. С использованием такого подхода были выявлены ассоциации с долголетием человека аллельных вариантов генов *AKT1*, *AKT3*, *FOXO4*, *IGF-2*, *INS*, *PIK3CA*, *SGK*, *SGK2*, *YWHAG* (инсулин/*IGF-1* сигнальный путь) и *POT1* (обслуживания теломер — *telomere maintenance pathway*) [41].

В исследовании F. Lescai и соавт. было проведено генотипирование с использованием 239 SNP-маркеров определенного региона хромосомы 11 (11p.15.5) размером 2.5 Mbp, где расположены гены *HRAS1*, *SIRT3*, *TH*, *INS* и *IGF-2*, которые являются гомологами генов, модулирующих ПЖ модельных организмов [<http://genomics.senescence.info/>]. Исследование проводили на обширной выборке (1 321 долгожитель, 1 140 человек в группе сравнения, европеоидного происхождения) с учетом этнической принадлежности и географического региона проживания долгожителей. В итоге, не было найдено статистически значимых ассоциаций с долголетием тех аллельных вариантов этих генов, для которых ранее они были показаны [20, 26]. При метаанализе с использованием других 229 SNP-маркеров было выявлено 6 SNP-маркеров, ассоциированных с признаком долгожительства (*rs4073591*, *DEAF1-rs4073590*, *KRTAP5-6-rs11040489*, *rs4930001*, *TSPAN32-rs800140*, *rs16928120*). Следует отметить, что ген *DEAF1* кодирует транскрипционный фактор, который связывается с чувствительным к нему

респонсивным элементом (*response element*) под влиянием ретиноидной кислоты и активирует ген проэнкефалина, что, в итоге, может привести к супрессии и остановке клеточного цикла в фазе G0/G1 [80].

В дополнение к изложенному материалу целесообразно остановиться и на результатах другого исследования. Так, при полногеномном исследовании CNVs (Copy-number variants) с использованием когорт RS2 (Rotterdam Study), FHS (Framingham Heart Study) были идентифицированы области на хромосомах 11 и 14 (11p15.5; 14q21.3), ассоциированные с высокой смертностью в старческом возрасте в этих когортах. Регион 11p15.5 включает 41 ген, для этих генов ранее отмечали ассоциации с долголетием, регион 14q21.3 таких генов не содержит [77].

Таким образом, результаты исследований с применением метода GWAS далеко не всегда совпадают. Более того, они во многих случаях не подтверждаются полностью или частично при репликативных исследованиях в разных популяциях.

Результаты секвенирования генома супердолгожителей

В результате исследования столетних долгожителей получены доказательства в пользу гипотезы о решающей роли генетических факторов в исключительном долголетии человека [15, 33, 44, 47, 124, 127, 128]. Предполагают, что такое долголетие имеет в своей основе другие механизмы, чем лежащие в основе обычного старения. Было проведено секвенирование всего генома одного мужчины и одной женщины в возрасте более 114 лет [111]. Это исследование расценивают как первый шаг к созданию сравнительной панели данных о геноме исключительно долгоживущих людей. В данном исследовании с использованием разных статистических алгоритмов определили, что в геномах супердолгожителей присутствуют более 3 млн полиморфных SNP-локусов, примерно 37 % из них расположены в кодирующих белки генах. Авторы использовали результаты полногеномного секвенирования двух супердолгожителей для тестирования различных гипотез генетической обусловленности исключительного долгожительства. При этом сведения о генетическом полиморфизме сопоставляли с результатами других исследований, в которых были выявлены ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с долголетием. Оказалось, что

женщина-долгожительница гомозиготна по аллелям гена *HSP70* (rs2227956), гетерозиготна по аллелям генов *IGF-1R* (rs2229765), *PON1* (rs662), *KLOTHO* (rs9536314, rs9527025). Мужчина является гомозиготным по аллельным вариантам гена *FOXO3A* (rs12206094, rs2764264, rs7762395, rs9400239, rs479744), *IGF-1R* (rs2229765), *HSP70* (rs2227956), гетерозиготным по аллельным вариантам генов *MINPP1* (rs9664222), *SIRT1* (rs3758391), *KLOTHO* (rs9536314, rs9527025). Таким образом, у двух супердолгожителей (мужчины и у женщины) присутствуют одни и те же аллельные варианты гена *KLOTHO* (rs9536314, rs9527025). Проверяли также гипотезу об отсутствии ассоциированных с болезнями аллелей с использованием 62 339 полиморфных локусов, представленных в базе HGMD (Human Genome Mutation Database). Оба сиквенса включали около 1 % мутаций, отмеченных в базе данных HGMD. 50 % из них в соответствии с результатами GWAS были сцеплены с многофакторными заболеваниями. Однако более 50 % таких мутаций были в гетерозиготном состоянии. Что касается полиморфизма гена *APOE*, то мужчина был носителем генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3$ (rs7412, rs429358), а женщина — $\epsilon 3/\epsilon 3$, то есть аллель риска $\epsilon 4$ у них не был выявлен. Третья гипотеза, которая проверялась авторами, была гипотеза о роли редких аллелей в долголетии. В секвенированных последовательностях было выявлено около 45 000 новых SNP. В их числе были мутации в кодирующих белки генах (372 — у женщины и 442 — у мужчины). С использованием функциональной аннотации DAVID определили, что у обоих супердолгожителей имеется альтернативный сплайсинг (в 205 генах у мужчины, в 179 генах — у женщины). У женщины 11 генов из генов с новыми мутациями были сцеплены с инфекционными заболеваниями. У мужчины 36 генов с новыми мутациями относились к категории сцепленных с инфекционными и иммунными заболеваниями, контролирующих иммунитет и тканевой гомеостаз. Кроме того, результаты полногеномного секвенирования двух супердолгожителей были включены в совокупность сведений, полученных ранее в исследовании P. Sebastiani и соавт. для подтверждения гипотезы о том, что исключительное долголетие детерминируется многими аллельными вариантами генов, которые могут противодействовать вредным мутациям или predisposing к заболеванию аллелям [111].

Итоги анализа транскрипционной активности и профиля метилирования генов при старении человека

Результаты исследований, проводимых на протяжении последних лет, свидетельствуют в пользу того, что молекулярные события, определяющие транскрипцию, имеют большое значение для понимания процессов старения. Формируется точка зрения, согласно которой старение — общее снижение функциональной активности транскриптома, следствием чего являются возрастные нарушения органов и тканей [24, 126].

Анализ экспрессии генов с помощью микрочипов принёс большое число данных о генах, чья экспрессия изменяется при старении. При клеточном старении наблюдается изменение экспрессии генов, белковые продукты которых являются регуляторами клеточного цикла или членами сигнальных путей стресс-ответа, в частности *Ras*, *Raf*, *p53*, *p16*, *p38*, *Nf-kB* [43, 60]. При этом в стареющих клетках изменения уровня экспрессии генов и содержания кодируемых ими белков происходят вследствие «работы» нескольких сигнальных каскадов в ответ на воздействия экзо- и эндогенных факторов, развития стресс-реакции, изменений в структуре ДНК [21, 60]. При активации *p53* инициируется несколько транскрипционных программ, в результате чего в зависимости от типа клеток и природы воздействия могут происходить разные события: репарация ДНК, остановка пролиферации, апоптоз клетки [36, 38, 46]. Белок *p53* может регулировать скорость старения в системе взаимодействий с деацетилазой *SIRT1*, транскрипционным фактором *FOXO3*, контролируя инсулиновый сигналинг, транскрипционную активность генов циклинзависимых киназ *p21*, *p19*, *p16* и гена *p66* (белок *p66* запускает сигналинг в ответ на появление АФК) [57, 131].

Один из фундаментальных механизмов регуляции работы генома — эпигенетические вариации. К настоящему моменту накоплен большой массив экспериментальных данных, убедительно доказывающих, что при старении человека и животных происходят выраженные эпигенетические изменения в клетках крови и других тканей [19, 23, 53]. При старении у мышей, крыс и человека наблюдаются глобальное гипометилирование, но также и гиперметилирование ряда локусов, включая рибосомальную ДНК и гены супрессоров опухолей [49, 53, 119].

В результате широкомасштабного эпигенетического исследования EWAS (Epigenome-Wide Association Scans) паттернов метилирования клеток крови с привлечением 172 близнецовых пар (женщин 22–80 лет) и включающего анализ 26 690 CpG-сайтов в области промоторов, было сделано заключение о наличии ассоциации степени метилирования некоторых сайтов с хронологическим возрастом [19]. Были обнаружены и глобальные, и локус-специфические различия в метилировании ДНК и ацетилировании гистонов в лейкоцитах крови между монозиготными близнецами; пары молодых близнецов практически не отличались по эпигенетическим маркерам, тогда как у близнецов в старческом возрасте наблюдали существенные различия [49]. При анализе статуса метилирования ДНК в T-лимфоцитах у новорожденных, людей среднего и старческого возраста нашли, что 29 из анализируемых 2 000 CpG-локусов имели зависимые от возраста альтерации уровня метилирования, у 23 из них уровень метилирования повышался, а у 6 — снижался с возрастом [121]. Было сделано обобщение, что возрастзависимое гиперметилирование происходит, главным образом, в CpG-островках [32]. Отрицательные корреляции между возрастом и уровнем метилирования наблюдаются для CpG-сайтов вне CpG-островков, а положительные — для CpG-островков.

Бисульфидное секвенирование геномов (WGBS — *whole-genome bisulfite sequencing*) клеток крови новорожденных и долгожителей позволило обнаружить тот факт, что ДНК долгожителей имеет более низкий уровень метилирования [61]. Большую степень гипометилирования CpG-сайтов наблюдали в ДНК долгожителей при сравнении всех геномных компартаментов (промоторов, экзонов, интронов, межгенных регионов). В наибольшей мере гипометилированные последовательности ДНК у долгожителей были выявлены, главным образом, в CpG-бедных промоторах и в тканеспецифичных генах, тогда как больший уровень метилирования ДНК наблюдали в CpG-островках промоторов. В группе долгожителей число гиперметилированных CpG-сайтов в 607 генах в клетках крови оказалось выше, чем у потомков долгожителей, потомков людей с меньшей продолжительностью жизни, молодыми людьми, а 330 CpG-сайтов в 326 генах у долгожителей были гипометилированы. При анализе полученных сведений пришли к заключению, что ассоциированное со старением гиперметилирование ДНК про-

исходит, преимущественно, в генах, вовлеченных в развитие анатомических структур, в регуляцию транскрипции. В паттернах метилирования генов, вовлеченных в биосинтез нуклеотидов, метаболизм, передачу сигналов, наблюдают различия между потомками долгожителей и потомками людей с меньшей ПЖ [53].

Глобальное гипометилирование генома индуцирует его нестабильность [25, 53, 56, 66]. Примерно 33% от общего числа CpG-сайтов в геноме человека локализованы в *Alu*-элементах, и их метилирование представляет первичный механизм супрессии активности транспозонов в геноме. Было высказано предположение, что деметилирование *Alu*-элементов вносит значимый вклад в глобальное гипометилирование генома при старении. Следует отметить, что выявлена межиндивидуальная вариабельность профилей метилирования *Alu*-элементов, эпигенетические изменения *Alu*-элементов на протяжении жизни у монозиготных близнецов [50, 108, 109]. Было показано, что у человека снижение уровня метилирования *Alu*-повторов происходит на протяжении 34–68 лет [67].

Масштабные исследования «метилома», при которых осуществляется анализ статуса метилирования большого числа CpG-сайтов, более или менее равномерно распределенных по геному человека, позволяют выявить некие общие закономерности в динамике уровня метилирования ДНК в связи с хронологическим возрастом. Однако результаты этих исследований не позволяют ответить на вопрос, каким образом изменяется статус метилирования конкретных генов-кандидатов при старении, каковы его особенности у долгожителей. Также остается открытым вопрос о популяционной специфике эпигенетической изменчивости генома человека. Исследование, проведенное среди населения Италии (выборка моно- и дизиготных близнецов разного возраста), проживающего в различных регионах этой страны, показало, что в межиндивидуальную вариабельность паттернов метилирования у человека больший вклад вносит старение, чем популяционно-генетические особенности, и что различия в уровне метилирования ДНК высоко регион-специфичны [101].

На основании вышеизложенного следует признать, что молекулярно-генетические основы старения и долголетия человека, несмотря на большое число исследований и большой объем накопленного фактического материала, остаются одним из

наименее изученных аспектов фундаментальной проблемы старения в биологии и медицине.

Анализ данных литературы позволяет акцентировать внимание на следующих аспектах проблемы. Общеизвестна общность фундаментальных механизмов старения, позволяющая результаты экспериментов, проведенных на модельных организмах, использовать и при объяснении феномена старения человека. ПЖ представляет собой сложный количественный полигенный признак, наследуемость которого составляет около 25%. И все большее число эмпирических наблюдений свидетельствует в пользу того, что ПЖ определяется генетически, а различия между максимальной и средней ПЖ в пределах вида в значительной степени отражают влияние окружающей среды.

У организмов разных систематических групп выявлены гены, влияющие на ПЖ, многие из которых являются эволюционно консервативными. Это гены, «контролирующие» процессы развития, роста, устойчивости к стрессу. Большое внимание уделяется поиску аллельных вариантов генов, предрасполагающих к большей или меньшей ПЖ человека. На основании итогов работ, посвященных в целом проблеме старения и долголетия, формируется список потенциальных генов старения и долголетия человека, который включает несколько десятков генов [<http://genomics.senescence.info/>]. Однако закономерным является вопрос о том, взаимосвязаны ли со старением и долголетием у человека гены, гомологичные тем, которые ассоциированы с ПЖ у модельных объектов. Этот вопрос остается мало изученным.

К настоящему времени полиморфизм генов-кандидатов долголетия исследован в ограниченном числе популяций человека и полученные результаты неоднозначны. В нескольких независимых исследованиях подтверждены ассоциации с долголетием человека полиморфных локусов генов *APOE*, *FOXO1A*, *FOXO3A* и *AKT1*. Поэтому важной задачей является исследование полиморфизма генов-кандидатов старения и долголетия в популяциях разных народов мира.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
2. Кудрявцева О.А., Мажейка И.С., Соловченко А.Е., Камзолкина О.В. Генетическая нестабильность короткоживущего аскомицетного гриба *Podospora anserina*, индуцируемая в процессе продолжительного глубинного культивирования // Микробиология. 2011. Т. 80. № 6. С. 772–786.

3. *Мажейка И.С., Кудрявцева О.А., Камзолкина О.В.* Контроль продолжительности жизни у грибов и других организмов. Концепция весов // Журн. общ. биол. 2011. Т. 72. № 4. С. 243–268.
4. *Москалёв А.А.* Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.
5. *Рощина Н.В., Пасюкова Е.Г.* Гены, регулирующие развитие и функционирование нервной системы, определяют продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2007. Т. 43. С. 356–362.
6. *Adams M.D., Celniker S.E., Holt R.A. et al.* The genome sequence of *Drosophila melanogaster* // Science. 2000. Vol. 287. P. 2185–2195.
7. *Albert B., Sellem C.H.* Dynamics of the mitochondrial genome during *Podospora anserina* aging // Curr. Genet. 2002. Vol. 40. P. 365–373.
8. *Anselmi C.V., Malovini A., Roncarati R. et al.* Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study // Rejuvenation Res. 2009. Vol. 12. P. 95–104.
9. *Antebi A.* Genetics of Aging in *Caenorhabditis elegans* // PLoS Genet. 2007. Vol. 3. № 9. P. e129.
10. *Arias A.M.* *Drosophila melanogaster* and the development of longevity in the 20th century // Methods Mol. Biol. 2008. Vol. 420. P. 1–25.
11. *Arking D.E., Krebsova A., Macek Sr.M. et al.* Association of human aging with a functional variant of *klotho* // PNAS USA. 2002. Vol. 99. P. 856–861.
12. *Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T.* Mitochondria, oxidants, and aging // Cell. 2005. Vol. 120. P. 483–495.
13. *Barbieri M., Bonafè M., Franceschi C., Paolisso G.* Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2003. Vol. 285. P. 1064–1071.
14. *Bartke A., Coschigano K., Kopchick J. et al.* Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56. P. 340–349.
15. *Barzilai N., Atzmon G., Schechter C. et al.* Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity // J. A. M. A. 2003. Vol. 290. P. 2030–2040.
16. *Bathum L., Christiansen L., Tan Q. et al.* No evidence for an association between extreme longevity and microsomal transfer protein polymorphisms in a longitudinal study of 1651 nonagenarians // Europ. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 13. P. 1154–1158.
17. *Beekman M., Blanche H., Perola M. et al.* Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study // Aging Cell. 2013. Vol. 12. P. 184–193.
18. *Beekman M., Blauw G.J., Houwing-Duistermaat J.J. et al.* Chromosome 4q25, microsomal transfer protein gene, and human longevity: novel data and meta-analysis of association studies // J. Geront. 2006. Vol. 61. P. 355–362.
19. *Bell J.T., Tsai P.C., Yang T. P. et al.* Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population // PLoS Genet. 2012. Vol. 8. P. e1002629.
20. *Bellizzi D., Rose G., Cavalcante P. et al.* Novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages // Genomics. 2005. Vol. 85. P. 258–263.
21. *Ben-Porath I., Weinberg R.A.* The signals and pathways activating cellular senescence // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 37. P. 961–976.
22. *Blüher M., Michael M.D., Peroni O.D. et al.* Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance // Dev. Cell. 2002. Vol. 3. P. 25–38.
23. *Bocklandt S., Lin W., Sehl M.E. et al.* Epigenetic predictor of age // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. № 6. P. e14821.
24. *Boheler K.R., Volkova M., Morrell C. et al.* Sex- and age-dependent human transcriptome variability: implications for chronic heart failure // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 2754–2759.
25. *Bollati V., Schwartz J., Wright R. et al.* Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects // Mech. Ageing Dev. 2009. Vol. 130. P. 234–239.
26. *Bonafe M., Olivieri F.* Genetic polymorphism in long-lived people: Cues for the presence of an insulin/IGF-pathway-dependent network affecting human longevity // Mol. Cell. Endocr. 2009. Vol. 299. № 1. P. 118–123.
27. *Boyden S.E., Kunkel L.M.* High-density genomewide linkage analysis of exceptional human longevity identifies multiple novel loci // PLoS ONE. 2010. Vol. 5. № 8. P. e12432–1 – e12432–10.
28. *Brenner S.* Nature's Gift to Science // Biosci. Reports. 2003. Vol. 23. № 5–6. P. 225–237.
29. *Brown-Borg H.M., Borg K.E., Meliska C.J., Bartke A.* Dwarf mice and the ageing process // Nature. 1996. Vol. 384. P. 33.
30. *Budovsky A., Abramovich A., Cohen R. et al.* Longevity network: construction and implications // Mech. Ageing Dev. 2007. Vol. 128. P. 117–124.
31. *Bufferstein R.* Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: Insights from a successfully aging species // J. Comparative Physiol. B: Biochem. Systemic & Environm. Physiol. 2008. Vol. 178. P. 439–445.
32. *Christensen B.C., Houseman E.A., Marsit C.J. et al.* Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context // PLoS Genet. 2009. Vol. 5. № 8. P. e1000602.
33. *Christensen K., Johnson T.E., Vaupel J.W.* The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights // Nat. Rev. Genet. 2006. Vol. 7. P. 436–448.
34. *Clancy D.J., Gems D., Harshman L.G. et al.* Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein // Science. 2001. Vol. 292. P. 104–106.
35. *Cournil A., Kirkwood T.B.* If you would live long, choose your parents well // Trends Genet. 2001. Vol. 17. P. 233–235.
36. *D'Adda di Fagagna F., Reaper P.M., Clay-Farrace L. et al.* A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence // Nature. 2003. Vol. 426. P. 194–198.
37. *Davis T., Kipling D.* Telomeres and telomerase biology in vertebrates: progress towards a non-human model for replicative senescence and ageing // Biogerontology. 2005. Vol. 6. P. 371–385.
38. *De Keizer P.L., Laberge R.M., Campisi J.* p53: Pro-aging or pro-longevity? // Aging (Albany NY). 2010. Vol. 2. P. 377–379.
39. *De Luca M., Leips J.* Mapping genetic polymorphisms affecting natural variation in *Drosophila* longevity // Methods Mol. Biol. 2007. Vol. 371. P. 307–320.
40. *Deelen J., Beekman M., Uh H.W. et al.* Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited // Aging Cell. 2011. Vol. 14. P. 726–749.
41. *Deelen J., Beekman M., Capri M. et al.* Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: progress and challenges // Bioessays. 2013. Vol. 35. P. 386–396.
42. *Di Bona D., Vasto S., Capurso C. et al.* Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis // Ageing Res. Rev. 2009. Vol. 8. P. 36–42.
43. *Edwards M.G., Anderson R.M., Yuan M. et al.* Gene expression profiling of aging reveals activation of a p53-mediated transcriptional program // BMC Genomics. 2007. Vol. 8. № 80. P. 1–13.
44. *Engberg H., Oksuzyan A., Jeune B. et al.* Centenarians — a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospital-

- izations among 40 000 Danes born in 1905 // *Aging Cell*. 2009. Vol. 8. P. 270–276.
45. *Espagne E., Lespinet O., Malagnac F. et al.* The genome sequence of the model ascomycete fungus *Podospora anserina* // *Genome Biol*. 2008. Vol. 9. P. R77–1–R77–22.
46. *Feng Z., Lin M., Wu R.* The Regulation of Aging and Longevity: A New and Complex Role of p53 // *Genes Cancer*. 2011. Vol. 2. P. 443–452.
47. *Flachsbarth F., Caliebe A., Kleindorp R. et al.* Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 2700–2705.
48. *Flurkey K., Papaconstantinou J., Harrison D.E.* The Snell dwarf mutation *Pit1(dw)* can increase life span in mice // *Mech. Ageing Dev*. 2002. Vol. 123. P. 121–130.
49. *Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F. et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 10604–10609.
50. *Franceschi C., Bezzukov V., Blanche H. et al.* Genetics of healthy aging in Europe: the EU-integrated project GEHA (GEnetics of Healthy Aging) // *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2007. Vol. 1100. P. 21–45.
51. *Friedman D.B., Johnson T.E.* A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility // *Genetics*. 1988. Vol. 118. P. 75–86.
52. *Geesaman B.J., Benson E., Brewster S.J. et al.* Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 14115–14120.
53. *Gentilini D., Mari D., Castaldi D. et al.* Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring // *Age (Dordr)*. 2013. Vol. 35. № 5. P. 1961–1973.
54. *Giorgio M., Berry A., Berniakovich I. et al.* The p66Shc knocked out mice are short lived under natural condition // *Aging Cell*. 2012. Vol. 11. P. 162–168.
55. *Goffeau A., Barrell B.G., Bussey H. et al.* Life with 6000 genes // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 563–567.
56. *Gonzalo S.* Epigenetic alterations in aging // *J. appl. Physiol*. 2010. Vol. 109. P. 586–597.
57. *Greer E.L., Brunet A.* FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 7410–7425.
58. *Greer E.L., Maures T.J., Ucar D. et al.* Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2011. Vol. 479. P. 365–371.
59. *Gudmundsson G.S., Sinkey C.A., Chenard C.A. et al.* Resistance vessel endothelial function in healthy humans during transient postprandial hypertriglyceridemia // *Amer. J. Cardiol*. 2000. Vol. 85. P. 381–385.
60. *Herbig U., Sedivy J.M.* Regulation of growth arrest in senescence: telomere damage is not the end of the story // *Mech. Ageing Dev*. 2006. Vol. 127. P. 16–24.
61. *Heyn H., Li N., Ferreira H.J. et al.* Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. P. 10522–10527.
62. *Hillier L.W., Coulson A., Murray J.I. et al.* Genomics in *C. elegans*: So many genes, such a little worm // *Genome Res*. 2005. Vol. 15. P. 1651–1660.
63. *Hjelmborg J.V.B., Iachine I., Skytthe A. et al.* Genetic influence on human lifespan and longevity // *Hum. Genet*. 2006. Vol. 119. P. 312–321.
64. *Hou1 L., Huang J., Green C.D. et al.* Systems Biology in Aging: Linking the Old and the Young // *Curr. Genomics*. 2012. Vol. 13. P. 558–565.
65. *Jeck W.R., Siebold1 A.P., Sharpless N.E.* Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases // *Aging Cell*. 2012. Vol. 11. P. 727–731.
66. *Jintaridith P., Mutirangura A.* Distinctive patterns of age-dependent hypomethylation in interspersed repetitive sequences // *Physiol. Genomics*. 2010. Vol. 41. P. 194–200.
67. *Kaerberlein M.* Longevity genomics across species // *Curr. Genomics*. 2007. Vol. 8. № 2. P. 73–78.
68. *Karasik D., Hannan M.T., Cupples L.A. et al.* Genetic contribution to biological aging: the Framingham Study // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2004. Vol. 59. P. 218–226.
69. *Katic M., Kennedy A.R., Leykin I. et al.* Mitochondrial gene expression and increased oxidative metabolism: role in increased lifespan of fat-specific insulin receptor knock-out mice // *Aging Cell*. 2007. Vol. 6. P. 827–839.
70. *Kenyon C.* The plasticity of aging: insights from long-lived mutants // *Cell*. 2005. Vol. 120. P. 449–460.
71. *Khalyavkin A.V., Yashin A.I.* How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? I. Life extending genetic modifications in round worm *C. elegans* // *Adv. Geront*. 2003. Vol. 11. P. 34–42.
72. *Kim E.B., Xiaodong F., Fushan A. et al.* Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat // *Nature*. 2011. Vol. 479. P. 223–227.
73. *Kim S.K., Lund J., Kiraly M. et al.* A gene expression map for *Caenorhabditis elegans* // *Science*. 2001. Vol. 293. P. 2087–2092.
74. *Kitamura T., Kahn C.R., Accili D.* Insulin receptor knock-out mice // *Annu. Rev. Physiol*. 2003. Vol. 65. P. 313–332.
75. *Kojima T., Kamei H., Aizu T. et al.* Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways // *Exp. Geront*. 2004. Vol. 39. P. 1595–1598.
76. *Krzyszniak C., Grgurić S., Cvijović K., Laron Z.* Longevity of the hypopituitary patients from the island Krk: a follow-up study // *Pediat. Endocr. Rev*. 2010. Vol. 7. P. 357–362.
77. *Kuningas M., Estrada K., Hsu Y.H. et al.* Large common deletions associate with mortality at old age // *Hum. Mol. Genet*. 2011. Vol. 20. P. 4290–4296.
78. *Kuroo M.* Klotho and aging // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. Vol. 1790. P. 1049–1058.
79. *Lapierre L.R., Hansen M.* Lessons from *C. elegans*: signaling pathways for longevity // *Trends Endocr. Metab*. 2012. Vol. 23. N 12. P. 637–644.
80. *Lescai F., Blanché H., Nebel A. et al.* Human longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians // *Europ. J. Hum. Genet*. 2009. Vol. 17. P. 1515–1519.
81. *Li S., Crenshaw E.B., Rawson E.J. et al.* Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene *pit-1* // *Nature*. 1990. Vol. 346. P. 528–533.
82. *Li Y., Qiu L.X., Shen X.K. et al.* A meta-analysis of TP53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk: evidence from 15,857 subjects // *Lung Cancer*. 2009. Vol. 66. P. 15–21.
83. *Lin Y.J., Seroude L., Benzer S.* Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah // *Science*. 1998. Vol. 282. P. 943–946.
84. *Lockie S., Müller T.D., Tschöp M.H.* Coupled with uncouplers: the curious case of lifespan // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab*. 2009. Vol. 96. P. E619–E620.
85. *Lund J., Tedesco P., Duke K. et al.* Transcriptional profile of aging in *C. elegans* // *Curr. Biol*. 2002. Vol. 12. P. 1566.
86. *Lunetta K.L., D'Agostino R.B., Karasik D. et al.* Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study // *BMC Med. Genet*. 2007. Vol. 8. P. 1–13.
87. *McCormick M.A., Tsai S.-Y., Kennedy B.K.* TOR and ageing: a complex pathway for a complex process // *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2011. Vol. 366. P. 17–27.
88. *McKay G.J., Silvestri G., Chakravarthy U. et al.* Variations in apolipoprotein e frequency with age in a pooled analysis of a

- large group of older people // *Amer. J. Epidem.* 2011. Vol. 173. P. 1357–1364.
89. *Moskovitz J., Bar-Noy S., Williams W.M. et al.* Methionine sulfoxide reductase (MsrA) is a regulator of antioxidant defense and life span in mammals // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 12920–12925.
90. *Mouse Genome Sequencing Consortium.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome // *Nature.* 2002. Vol. 420. № 6915. P. 520–562.
91. *Nabeshima Y.* Klotho: a fundamental regulator of aging // *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 627–638.
92. *Nebel A., Kleindorp R., Caliebe A. et al.* A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals // *Mech. Ageing Dev.* 2011. Vol. 132. P. 324–330.
93. *Neville M.J., Clarke R., Evans J.G. et al.* Absence of relationship between MTP haplotypes and longevity // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62. P. 202–205.
94. *Newman A.B., Walter S., Lunetta K.L. et al.* A meta-analysis of four genome-wide association studies of survival to age 90 years or older: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2010. Vol. 65. P. 478–487.
95. *Novelli V., Viviani Anselmi C., Roncarati R. et al.* Lack of replication of genetic associations with human longevity // *Biogerontology.* 2008. Vol. 9. P. 85–92.
96. *Orr W.C., Sohal R.S.* Extension of life span by over-expression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science.* 1994. Vol. 263. P. 1128–1130.
97. *Osiewacz H.D.* Aging and mitochondrial dysfunction in the filamentous fungus *Podospora anserina* // *Topics Curr. Genet.* 2003. Vol. 3. P. 17–38.
98. *Paaby A.B., Schmidt P.S.* Functional Significance of Allelic Variation at methuselah, an Aging Gene in *Drosophila* // *PLoS ONE.* 2008. Vol. 3.
99. *Pawlikowska L., Hu D., Huntsman S. et al.* Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity // *Aging Cell.* 2009. Vol. 8. P. 460–472.
100. *Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A.* The genetics of exceptional human longevity // *J. mol. Neurosci.* 2002. Vol. 19. P. 233–238.
101. *Pirazzini C., Giuliani C., Bacalini M.G. et al.* Space/ population and time/age in DNA methylation variability in humans: a study on IGF2/H19 locus in different Italian populations and in mono- and di-zygotic twins of different age // *Aging (Albany NY).* 2012. Vol. 4. P. 509–520.
102. *Puca A.A., Daly M.J., Brewster S.J. et al.* A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 505–508.
103. *Reed T., Dick D.M., Uniacke S.K. et al.* Genome-wide scan for a healthy aging phenotype provides support for a locus near D4S1564 promoting healthy aging // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. P. 227–232.
104. *Rera M., Bahadorani S., Cho J. et al.* Modulation of Longevity and Tissue Homeostasis by the *Drosophila* PGC-1 Homolog // *Cell Metabolism.* 2011. Vol. 14. P. 623–634.
105. *Riggins G.J., Thiagalingam S., Rozenblum E. et al.* Mad-related genes in the human // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 13. P. 347–349.
106. *Rogina B., Reenan R.A., Nilsen S.P., Helfand S.L.* Extended life-span conferred by cotransporter gene mutations in *Drosophila* // *Science.* 2000. Vol. 290. P. 2137–2140.
107. *Rose G., Crocco P., De Rango F. et al.* Further support to the uncoupling-to-survive theory: the genetic variation of human UCP genes is associated with longevity // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 12. P. e29650.
108. *Sandovici I., Kassovska-Bratinova S., Loredi-Osti J.C. et al.* Interindividual variability and parent of origin DNA methylation differences at specific human Alu elements // *Hum. Mol. Genet.* 2005. Vol. 14. P. 2135–2143.
109. *Sebastiani P., Perls T.T.* The genetics of extreme longevity: lessons from the new England centenarian study // *Front Genet.* 2012. Vol. 3. P. 277.
110. *Sebastiani P., Solovieff N., DeWan A.T. et al.* Genetic signatures of exceptional longevity in humans // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. № 1. P. e29848–1 - e29848–22.
111. *Sebastiani P., Riva A., Montano M. et al.* Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years // *Front Genet.* 2012. Vol. 2. P. 1–28.
112. *Sebastiani P., Bae H., Sun F.X. et al.* Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity // *Aging (Albany NY).* 2013. Vol. 5. № 9. P. 653–661.
113. *Soerensen M., Dato S., Christensen K. et al.* Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case–control and longitudinal data // *Aging Cell.* 2010. Vol. 9. P. 1010–1017.
114. *Steger R.W., Bartke A., Preening T.A. et al.* Neuroendocrine function in transgenic male mice with human growth hormone expression // *Neuroendocrinology.* 1990. Vol. 52. P. 106–111.
115. *Strange K.* An overview of *C. elegans* biology // *Methods Mol. Biol.* 2006. Vol. 351. P. 1–11.
116. *Sun J., Tower J.* FLP recombinase-mediated induction of *Cu/Zn*-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies // *Mol. Cell Biol.* 1999. Vol. 19. P. 216–228.
117. *Tacutu R., Budovsky A., Yanai H., Fraifeld V.E.* Molecular links between cellular senescence, longevity and age-related diseases — a systems biology perspective // *Aging.* 2011. Vol. 3. P. 1178–1191.
118. *Tacutu R., Craig T., Budovsky A. et al.* Human Ageing Genomic Resources: integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing // *Nucl. Acids Res.* 2013. Vol. 41(D1). P. D1027–D1033.
119. *Talens R.P., Christensen K., Putter H. et al.* Epigenetic variation during the adult lifespan: cross–sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs // *Aging Cell.* 2012. Vol. 11. P. 694–703.
120. *The C. elegans Sequencing Consortium (1998).* Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology // *Science.* Vol. 282. P. 2012–2018.
121. *Tra J., Kondo T., Lu Q. et al.* Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1487–1503.
122. *Vanhooren V., Libert C.* The mouse as a model organism in aging research: usefulness, pitfalls and possibilities // *Ageing Res. Rev.* 2013. Vol. 12. P. 8–21.
123. *Vijg J.* SNP'ing for longevity // *Aging (Albany NY).* 2009. Vol. 1. P. 442–443.
124. *Vijg J., Campisi J.* Puzzles, promises and a cure for ageing // *Nature.* 2008. Vol. 454. P. 1065–1071.
125. *Walter S., Atzmon G., Demerath E.W. et al.* A genome-wide association study of aging // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32. P. 15–28.
126. *Welle S.* Gene transcript profiling in aging research // *Exp. Geront.* 2002. Vol. 37. P. 583–590.
127. *Wheeler H.E., Kim S.K.* Genetics and genomics of human ageing // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 2011. Vol. 366. P. 43–50.
128. *Willcox B.J., Donlon T.A., He Q. et al.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 13987–13992.

129. Xiao N.M., Zhang Y.M., Zheng Q., Gu J. Klotho is a serum factor related to human aging // Chinese med. J. (Engl.). 2004. Vol. 117. P. 742–747.
130. Yashin A.I., Wu D.Q., Arbeeв K.G., Ukraintseva S.V. Joint influence of small-effect genetic variants on human longevity // Aging. 2010. Vol. 2. P. 612–620.
131. You H., Mak T.W. Crosstalk between p53 and FOXO transcription factors // Cell Cycle. 2005. Vol. 4. P. 37–38.
132. Yu C., Li Y., Holmes A. et al. RNA Sequencing Reveals Differential Expression of Mitochondrial and Oxidation Reduction Genes in the Long-Lived Naked Mole-Rat When Compared to Mice // PLoS ONE. 2011. Vol. 6.
133. Zdrag R., Bartosz G., Bilinski T. Is the yeast a relevant model for aging of multicellular organisms? An insight from the total lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* // Curr. Aging Sci. 2008. Vol. 1. P. 159–165.
134. Zajc P.M., Skaric-Juric T., Smolej N.N. et al. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans // Age. 2012. Vol. 34. № 3. P. 583–595.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 11–26

O. E. Mustafina, R. Sh. Somova

SOME RESULTS OF MOLECULAR GENETIC RESEARCHES OF AGING AND LONGEVITY

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center, RAS, 71 pr. Oktyabrya, Ufa 450054;
e-mail: anmareg@mail.ru

This review is devoted to the description of research achievements in genetics of aging and longevity. It represents a certain interest for understanding of a problems of aging as a whole. There is a huge amount of results of diverse genetic studies of aging and longevity. Studies were performed with using different experimental strategies on model organisms or samples from different human populations of the world. The search for aging and longevity genes was carried out within international consortiums. The first results of whole genome sequences of super-centenarians were received. The genes influencing life expectancy were revealed in organisms of different systematic groups. Many of these genes are evolutionarily conservative. Associations between *APOE*, *FOXO1A*, *FOXO3A*, *AKT1* gene polymorphisms and human longevity were confirmed in independent studies.

Key words: *genetic and epigenetics of human aging and longevity, model organisms*

А. В. Макрушин

ОБ ЭВОЛЮЦИОННОМ ПРЕДШЕСТВЕННИКЕ МЕХАНИЗМА СТАРЕНИЯ

Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, 152742 пос. Борок Ярославской обл.;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

Выдвинута гипотеза, согласно которой возникновение в ходе эволюции механизма старения — следствие роста целостности особи. Эволюционным предшественником этого механизма была, вероятно, морфогенетическая адаптация потенциально бессмертных примитивных докембрийских *Metazoa*.

Ключевые слова: эволюция, старение, модульные животные, бесполое размножение

Механизмы патологических процессов — это механизмы нормального онтогенеза предков [4]. Механизм, ставший старением, у давно вымерших предков *Metazoa* был, вероятно, не патологическим, а обеспечивал приспособление особи к среде в нормальном онтогенезе. Это предположение подтверждается тем, что и в наше время существуют низкоинтегрированные беспозвоночные, особь которых потенциально бессмертна, то есть умирает не от внутренних, а только от внешних причин [5, 7]. Возможно, у этих беспозвоночных сохранился в нормальном онтогенезе физиологический механизм, который у стоящих выше на эволюционной лестнице *Metazoa* ограничивает продолжительность жизни. Что это за механизм? Почему он в ходе эволюции стал патологическим? Обсуждению этих вопросов и посвящена статья.

Metazoa делятся на модульных и унитарных. К модульным относятся примитивные виды, размножающиеся и половым, и бесполом путем, к унитарным — более высоко организованные виды, размножающиеся только половым путем. Модульные виды бывают сидячими, то есть ведущими прикрепленный ко дну или к подводным предметам образ жизни, и свободно подвижными. Большинство сидячих модульных видов — колониальные. Это губки, стрекающие, мшанки, внутрипорошицевые, крыложаберные и асцидии. У них, как и у растений, в приспособлении к среде важную роль играют морфогенетические адаптации. В реализации этих адаптаций участвует бесполое

размножение, то есть образование новых особей из части тела родительской особи или из комплекса ее соматических клеток.

У колониальных сидячих модульных видов вновь образующиеся путем бесполого размножения особи от родителя не отделяются. У них особь — это совокупность физиологически связанных между собой модулей. Модули сидячей модульной особи — это потомки одной особи, возникшей из зиготы [3, 5]. Они подвержены старению. На смену отмирающим модулям образуются новые. Это обновление сидячей модульной особи идет постоянно. С его помощью она изменяет форму своего тела, приспосабливаясь к меняющемуся окружению. Следствием этого способа ее приспособления к биотическим и абиотическим факторам среды является непрерывное ее омоложение. Она со временем не стареет. Старая сидячая модульная особь состоит из молодых модулей [5, 7].

Первые на Земле *Metazoa*, по мнению некоторых авторов [3, 6 и др.], были тоже сидячими и модульными. Они, вероятно, как и современные сидячие модульные виды, приспосабливались к меняющейся среде с помощью этой же морфогенетической адаптации. Механизм этой адаптации, обеспечивавшей у них потенциальное бессмертие, вероятно, и был эволюционным предшественником механизма старения. Преобразовывался в механизм старения он следующим образом. Побеждали в борьбе за существование более целостные особи, то есть те, у которых тело состояло из большего, чем у других, числа типов клеток. Они эффективнее и полнее других использовали ресурсы среды и поэтому вытесняли из экосистем менее целостных особей, у которых число типов клеток в организме было меньше. Из-за этого в разных эволюционных линиях структура особи усложнялась, и уровень целостности ее рос. Этот рост позволял модульным видам переходить от прикрепленного образа жизни к свободно подвижному. Современные свобод-

но подвижные модульные виды — это некоторые турбеллярии, полихеты, олигохеты и др.

Свободно подвижная модульная особь — это модуль сидячего модульного организма, приспособившийся к самостоятельному существованию. С переходом особи к свободно подвижному образу жизни реализация у нее морфогенетической адаптации, которая обеспечивала потенциальное бессмертие сидячих модульных предков, стала невозможной. Особь стала смертной. Так возник патологический механизм смерти от старости. Смерть от старости свободно подвижной модульной особи — это атаксистический механизм смерти от старости модуля сидячей модульной особи, омолаживавший ее. Но у свободно подвижной модульной особи смерть от старости еще не ускоряла эволюцию, поскольку возникшие путем бесполого размножения потомки, генетически идентичные родительской особи, продолжали существовать.

Способность активно передвигаться открыла перед модульными видами новые возможности использования ресурсов, в борьбе за которые побеждали тоже наиболее целостные особи. Менее целостные элиминировались. Целостность особи у *Metazoa* вследствие этого в разных эволюционных линиях продолжала расти, число типов клеток, выполняющих разные функции организма, в теле особи увеличивалось, а строение особи усложнялось. Но бесполое размножение возможно только при низком уровне целостности особи [1]. Поэтому особь утратила способность размножаться бесполо, то есть превратилась в унитарную.

У унитарных видов новая особь стала возникать только из зиготы, генотип ее стал уни-

кальным, и генетическая разнокачественность в популяциях стала выше, чем была в популяциях модульных предков. Это дало возможность популяциям при изменении окружения быстрее генетически перестраиваться, чем это делали их модульные предки. Так механизм старения свободно подвижных модульных видов, еще не ускорявший хода эволюции, из-за роста целостности особи превратился в механизм старения, ее ход ускоряющий. Описанный выше гипотетический ход эволюции, делающей особь смертной, — частное проявление общесистемной закономерности. При наличии в среде недоиспользуемых ресурсов и возможности их использования, естественный отбор вызывает усложнение не только организмов, но и биосистем надорганизменного уровня, что тоже ведет к формированию механизма, ограничивающего продолжительность существования этих биосистем [2].

Литература

1. Иванова-Казас О.М. Бесполое размножение животных. Л.: Изд. ЛГУ, 1977.
2. Макрушин А.В. Эндогенное ослабление гомеостаза биосистем // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 546–547.
3. Марфенин Н.Н. Концепция модульной организации развития // Журн. общей биол. 1999. Т. 61. № 1. С. 6–17.
4. Орбели Л.А. Эволюционный принцип в физиологии // В сб.: Пробл. сов. физиол., биохим. и фармакол. VII Всес. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов (Кн. I). М.: Изд. АН СССР, 1949. С. 8–11.
5. Jackson B. C., Coats A. C. Life cycle and evolution of clonal (modular) organisms // Phil. Trans. Roy. Soc. London. B. 1986. Vol. 313. № 1159. P. 7–22.
6. Jägersten G. Evolution of the metazoan life cycle // In: A comprehensive theory. L., N. Y.: Acad. Press, 1972.
7. Orive M. E. Senescence in organisms with clonal reproduction and complex life histories // Amer. Naturalist. 1995. Vol. 145. № 1. P. 90–108.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 27–28

A. V. Makrushin

HYPOTHESIS OF FORMATION DURING THE EVOLUTION OF MECHANISM OF SENESCENCE

I. D. Papanin Institute of Biology of Inland Waters, RAS, Borok Yaroslavskaia obl. 152742;

e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

A hypothesis is in the evolution origin of the mechanism of senescence — is consequence of growth of individual integrity and thus loss ability to asexual reproduction. Evolutionary precursor of senescence mechanism was probably morphogenetic adaptation of potentially immortal precambrian *Metazoa* with which they adapted to the changing environment.

Key words: *evolution, senescence, modular animals, asexual reproduction*

К. Л. Козлов¹, В. М. Солдатов^{1,2}, Е. М. Пальцева³, Е. В. Седов¹, В. О. Полякова⁴,
Н. С. Линькова^{1,5}

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Псковская областная больница, 180007 Псков, ул. Малясова, 2; ³ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2; ⁴ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; ⁵ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Проанализированы данные о сигнальных молекулах эндотелия, участвующих в механизмах поддержания гомеостаза и развития возраст-ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы. Регуляция функций эндотелия осуществляется системой сигнальных молекул (*NO*, *NOS*, простагландин, тромбомодулин, тромбоспан, антитромбин, эндотелины, фибронектин, фактор Виллебранда и др.), изменение синтеза которых приводит к развитию гипертонической болезни, атеросклероза, ИБС, инфаркта миокарда и другой возрастной патологии. Изучение молекулярных механизмов функциональной активности эндотелия является важным для разработки новых методов диагностики и лечения возраст-ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: эндотелий, сигнальные молекулы, патология, возраст

В последние годы проблема сердечно-сосудистой патологии приобретает все большее социальное значение, что обусловлено увеличением трудоспособного периода и продолжительности жизни людей в развитых и развивающихся странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе у пожилых людей и лиц предпенсионного возраста составляет около 50 % [24]. Так, ИБС является одной из ведущих причин смертности в связи с недостаточно эффективной диагностикой и лечением [29]. Для создания новых подходов к терапии сердечно-сосудистой патологии необходимо понимание молекулярно-клеточных механизмов дисфункции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в патогенезе и прогрессировании ряда ассоциированных с возрастом заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ИБС, инфаркт миокарда) [2]. Проявления дисфункции эндотелия связаны, главным образом, с нарушением синтеза окси-

да азота (*NO*) в стенке артерий и с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов. Основную роль в механизме развития эндотелиальной дисфункции играют окислительный стресс, продукция эндотелинов, цитокинов и *TNF*, которые подавляют синтез *NO*. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление) и старении сердечно-сосудистой системы происходит нарушение функции эндотелия [1, 3]. Повреждение эндотелия сосудов и обнажение субэндотелиальных слоев активизирует реакции агрегации, препятствующие кровопотере, и вызывает спазм сосуда. При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий продолжает выполнять защитную функцию, препятствуя кровопотере. Однако при продолжительном повреждении эндотелий играет ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий. Это объясняется участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов [3].

Таким образом, эндотелий сосудов является метаболической системой, поддерживающей гомеостаз путем модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта веществ в клетки сосудистой стенки, пролиферации клеток, формирования внеклеточного матрикса, регуляции хемотоксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [39].

Роль оксида азота и NO-синтазы в регуляции функций эндотелия

Синтез NO повышается под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и других биологически активных веществ. При интактном эндотелии многие вазодилататоры (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и другие) оказывают сосудорасширяющий эффект через NO [12]. Если функции эндотелия нарушены, ацетилхолин вызывает либо ослабленную, либо извращенную реакцию. Поэтому реакция сосудов на ацетилхолин является показателем состояния эндотелия сосудов и используется в качестве теста его функционального состояния.

Оксид азота легко окисляется, образуя пероксинитрат ($ONOO^-$). Этот радикал, способствующий окислению липидов низкой плотности, оказывает цитотоксическое и иммуногенное действие, повреждает ДНК, способствует инактивации ферментов и нарушает целостность фосфолипидного бислоя клеточных мембран [18]. Пероксинитрат образуется при стрессах, нарушениях липидного обмена, тяжелых травмах. Высокие концентрации пероксинитрата усиливают повреждающие эффекты продуктов свободного радикального окисления. Снижение уровня NO происходит под влиянием глюкокортикоидов, подавляющих активность синтазы NO. Ангиотензин II является антагонистом NO, способствуя его превращению в пероксинитрат [44].

Нарушение синтеза NO в сосудистой системе является патогенетическим фактором таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз и диабетическая ангиопатия [4]. Осложнениями, связанными с дефицитом этого соединения, являются острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, атеротромбоз, тромботическая микроангиопатия, тромбоемболические цереброваскулярные заболевания, преэклампсия.

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают в настоящее время в качестве основного механизма формирования артериальной гипертензии. У больных с артериальной гипертензией нарушение NO-зависимого расслабления артерий может быть обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, его ускоренной деградацией и изменением citoархитектоники сосудов [23]. Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с артериальной гипертензией связывают именно с формированием дисфункции эндотелия, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебраль-

ной перфузии является предиктором развития энцефалопатии и транзиторных ишемических атак. В острый период церебрального ишемического инсульта происходит снижение уровня NO_2 — метаболита NO, что свидетельствует об участии эндотелийзависимых механизмов в патогенезе церебральных ишемических инсультов [1, 2].

В связи с наличием пула эндотелиальных клеток в капиллярах клубочков, от функционального состояния эндотелия зависит регуляция сосудистого тонуса в почках. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов. Перераспределение равновесия вазоактивных факторов в пользу вазоконстрикторов не только инициирует развитие нефросклероза, снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, но и провоцирует развитие артериальной гипертензии [34]. В клинической патофизиологии почек NO имеет особое значение. Имеются данные о постоянном синтезе NO в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов, мезангиальных и эпителиальных канальцевых клетках, благодаря чему он играет важную роль в регуляции почечного кровотока, экскреторной функции почек, тубулогломерулярного баланса [13]. Эти эффекты частично осуществляются путем взаимодействия NO с системой ренин-ангиотензин. Снижение продукции NO, в частности в сосудистом эндотелии, тесно связано с дисплазией почечной ткани при патологии.

Кроме того, NO контролирует такие функции дыхательной системы, как активность альвеолярных макрофагов, бронхоконстрикция и дилатация легочных артерий. У пациентов с легочной гипертензией наблюдают снижение уровня NO в легких. Одна из причин этого состояния — нарушение метаболизма L-аргинина [6]. Так, у пациентов с артериальной легочной гипертензией наблюдают ассоциацию снижения уровня L-аргинина с повышением активности аргиназы. Известно, что NO синтезируется из аргинина с участием фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS). В этом процессе участвует несколько молекул-посредников, в частности тетрагидробиоптерин (BH4) и никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) [11]. В норме NOS фосфорилируется по серину в 1179-м положении и образует гомодимер. Однако при эндотелиальной дисфункции димеризация NOS нарушается, что приводит к недостатку синтеза NO и нарушению регуляции сосудистого тонуса.

NOS существует в трех изоформах: нейрональная *NO*-синтаза (*nNOS*, или *NOS-1*), индуцируемая *NO*-синтаза (*iNOS*, или *NOS-2*) и эндотелиальная *NO*-синтаза (*eNOS*, или *NOS-3*) [21]. Все изоформы представлены в разных тканях и типах клеток. Хотя на сегодняшний день известно множество тканей, продуцирующих *iNOS*, в большинстве случаев она синтезируется индуцибельно при воспалительной реакции. По сравнению с другими изоформами, активность *iNOS* в наименьшей степени зависит от концентрации Ca^{2+} . Наиболее важная функция *iNOS* — это ответ на инфекцию, обусловленный макрофагами. Таким образом, повышенный уровень *iNOS* может свидетельствовать о различных патологиях: септическом шоке, гиперактивации макрофагов при инфекциях бактериальной природы, при воспалительных процессах (ревматоидном артрите, болезни Крона, астме).

eNOS преимущественно продуцируется эндотелиоцитами сосудов и кардиомиоцитами [35]. *NO*, продуцируемый эндотелиальными клетками и высвобождающийся в кровяное русло, выполняет функцию вазодилататора, регулирующего реологические свойства крови и давление. Хотя *eNOS* экспрессируется постоянно, ее уровень повышается при напряжении сдвига, физической нагрузке, хронической гипоксии, сердечной недостаточности. *eNOS* имеет в *N*-концевом фрагменте уникальную последовательность длиной в 70 аминокислотных остатков, с помощью которой фермент закрепляется на мембране. В сердечно-сосудистой системе *eNOS* выполняет защитную функцию [10]. При сравнении функции *eNOS* и *nNOS* показано, что именно *eNOS* защищает головной мозг от ишемии, поддерживая циркуляцию крови в его сосудах. При воспалении и атеросклерозе низкие концентрации *NO* защищают эндотелиальные клетки от апоптоза [20]. *NO* ингибирует агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. Повышенная продукция *NO* связана с развитием гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и сердечной недостаточности [46].

Установлено, что усиление продукции и высвобождения *NO*, вызванное *L*-аргинином, способствует улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией. Отмечается также, что старение и различные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии ассоциированы с оксидативным стрессом и нарушением эндотелиальной функции.

Роль простаглицлина в регуляции функций эндотелия

Простаглицлин (простаглицдин *Pg2*) является мощным антикоагулянтом, играющим важную роль в регуляции гемостаза [30]. Под действием циклооксигеназы от фосфолипидов отщепляется арахидоновая кислота, которая затем преобразуется в простаглицлины *Pg2* и *PgH2*. Из них под действием фермента простаглицлин-синтазы образуется простаглицлин. Последний, действуя на мембрану гладких мышц, активирует аденилатциклазу, повышающую в клетке концентрацию цАМФ, который снижает уровень Ca^{2+} .

Таким образом, простаглицлин действует как антиагрегант. Его механизм действия сходен с *NO* — удаление Ca^{2+} из гладких мышц, что препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Простаглицлин и *NO* нормализуют липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза. Стимуляторами образования простаглицлина являются напряжение сдвига, кинины и ангиотезин I [38].

Роль тромбомодулина в регуляции функций эндотелия

Кроме того, эндотелий сосудов экспрессирует на своей поверхности одноцепочный гликопротеид — тромбомодулин (*CD141*), выполняющий функцию рецептора тромбина. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза [27]. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: образует вместе с противосвертывающими протеинами *C* и *S* антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию крови и тормозит фибринолиз. Протеины *C* и *S* образуются в печени с участием витамина *K* (протеин *S* синтезируется также в эндотелии и мегакариоцитах).

Тромбомодулин осуществляет антикоагулянтную регуляцию, поскольку активный протеин *C* инактивирует факторы *fVa*, *fVIIIa*, *fXa* и *fXIIIa* [16]. Кроме того, через образование комплекса с тромбином, *CD141* ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III. Связывание тромбина с *CD141* препятствует инактивации протеина *S* и активации тромбоцитов, моноцитов, *T*-лимфоцитов и тучных клеток. Концентрация трансмембранной формы тромбомодулина возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови. Это соотношение изменяется более чем в 1000 раз

при движении от крупных сосудов к микроциркуляции. В микроциркуляторном русле почти весь тромбин связан с CD141. Повышенная концентрация уровня тромбомодулина в плазме является диагностическим маркером повреждения эндотелия сосудов.

Роль антитромбина в регуляции функций эндотелия

Эндотелий в физиологическом состоянии инактивирует процессы свертывания и по другим механизмам. Одним из них является синтез антитромбина III — активатора гепарина, адсорбирующегося эндотелием из крови. Гепарин синтезируется в печени и легких базофилами и тучными клетками. Эндотелий синтезирует гепариноподобные вещества [19].

В нормальных физиологических условиях эндотелий сосудов препятствует агрегации, коагуляции крови и спазмированию сосудов, синтезируя группу активных веществ: NO, простаглицлин, антитромбин III и др. Эндотелий, образуя тромбомодулин, блокирует активные коагулянты, выделяющиеся печенью и находящиеся в плазме крови (тромбин) [49]. Кроме того, эндотелий адсорбирует антикоагулянты из плазмы крови, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов на своей поверхности (гепарин, протеины C и S).

Роль эндотелинов в регуляции функций эндотелия

Эндотелины (ЭТ) представляют собой бициклические полипептиды, состоящие из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. В настоящее время выделены и очищены три изоформы ЭТ. Синтез ЭТ кодируется различными генами. ЭТ-2 имеет очень близкую гомологию с ЭТ-1, отличаясь по двум аминокислотным остаткам [32]. Подобно другим пептидным гормонам, ЭТ образуются при протеолитической обработке специфического препроэндотелина (*Big-ЭТ*). Этот полипептид состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения *Big-ЭТ* в ЭТ осуществляется под действием мембраносвязанной металлопротеиназы — ЭТ-превращающего фермента. Физиологическое значение деградации *Big-ЭТ* до ЭТ состоит в том, что вазоконстрикторная активность ЭТ в 140 раз выше по сравнению с активностью *Big-ЭТ*. ЭТ имеет очень короткий период полураспада (около 40 с), в то время как период полураспада *Big-ЭТ* намного больше.

Паракринно-аутокринное действие ЭТ на эндотелий вызывает выработку антиагрегантов, вазодилаторов (NO, простаглицлин) и натрийуретического пептида. Основной механизм действия ЭТ заключается в высвобождении Ca^{2+} , что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, и сокращение гладких мышц сосудов, приводящее к вазоконстрикции [31].

Синтез ЭТ активирует тромбин и тромбоциты. ЭТ, в свою очередь, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов [28]. Эффекты ЭТ определяются и свойствами рецепторов, с которыми они соединяются. Связываясь с эндотелин-А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают сужение сосудов. Присоединившись к рецепторам B-1, ЭТ вызывают расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO). В норме ЭТ синтезируются в небольшом количестве и, реагируя с B-1-рецепторами, расширяют сосуды. Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество ЭТ, вызывающих вазоконстрикцию. В легких они разрушаются, но при легочной гипертензии концентрация ЭТ в крови повышается в 2–3 раза. Полагают, что ЭТ участвуют в патогенезе почечной гипертензии. При инсультах их уровень повышается и в спинномозговой жидкости [48].

ЭТ идентифицированы в легких, почках, мозге, периферических эндокринных тканях. ЭТ-1, в отличие от ЭТ-2 и -3, продуцируется эндотелиальными клетками. ЭТ-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве. ЭТ-1 синтезируется в эндотелии сосудов под воздействием адреналина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических процессов. В физиологических концентрациях ЭТ действуют на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активируют рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя вазоконстрикцию. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции, вызываемые различными механизмами. Установлено, что ЭТ и *Big-ЭТ* имеют прогностическое значение при инфаркте миокарда. Кроме того, ЭТ являются маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек [26]. Высокие уровни ЭТ в плазме крови наблюдают при ишемии и гипертензии. Содержание ЭТ-1 по-

вышено не только при выраженном атеросклерозе, но и на его ранних стадиях, а также при дисфункции коронарных артерий [7].

Поскольку ЭТ оказывают местное действие, повышение их синтеза и поступления в кровь может быть причиной возникновения и усугубления тяжести течения ИБС.

Роль ангиотензина в регуляции функций эндотелия

Установлено, что эндотелий сосудов продуцирует ангиотензин II — октапептид, вызывающий генерализованную и очень выраженную (в 50 раз сильнее адреналина) реакцию [22]. Между ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системой существуют многоуровневые положительные связи. Ангиотензин II активирует симпатико-адреналовую систему, облегчает высвобождение норадреналина. При этом симпатико-адреналовая система, в свою очередь, стимулирует образование ренина почками.

Ангиотензин II вызывает констрикцию сосудов, активируя ангиотензиновые рецепторы 1-го типа гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Под действием ангиотензина II ускоряется апоптоз эндотелиоцитов и происходит миграция и пролиферация гладких миоцитов, что играет важную роль в ремоделировании сосудов. Стимуляция эндотелиальных рецепторов 2-го типа усиливает образование в эндотелии NO, что ослабляет констрикторную реакцию, вызванную ангиотензином II, а также угнетает пролиферацию гладких миоцитов [36]. Таким образом, активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к уменьшению тромборезистентности сосудов, что может способствовать предрасположенности к тромботическим осложнениям.

Воздействия ангиотензина II на органы осуществляются через рецепторы двух типов, имеющих во многих органах. Спектр влияний ангиотензина очень широк. Совместно с симпатико-адреналовой системой ангиотензин II вызывает повышение сосудистого тонуса и увеличение объема циркулирующей крови (благодаря активизации синтеза альдостерона). Ангиотензин активирует клетки миокарда, что приводит к увеличению минутного объема сердца и повышает уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена.

В больших концентрациях ангиотензин II способствует возникновению окислительного стресса, поскольку угнетает инактивацию норадреналина

легкими, повышает активность NAD- и NADPH-зависимой оксидазы и индуцирует превращение NO в супероксид азота — один из основных окислителей ЛПНП [17, 40]. Кроме того, ангиотензин II уменьшает синтез NO, разрушая брадикинин, сильный стимулятор образования NO, и стимулирует окисление ЛПНП макрофагами.

Роль системы активатора плазминогена в нарушении функции эндотелия

Система активации и ингибирования плазминогена играет важную роль в различных биологических процессах. Фибриноген, фибрин и продукты их деградации, вызванной действием плазмина, обнаруживаются в интима артерий, в том числе пораженных атеросклерозом, и обладают широким спектром биологических эффектов, играющих определенную роль в атерогенезе, — подавление пролиферации гладкомышечных клеток, повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис моноцитов и др.

Активация плазминогена — важный защитный механизм против формирования тромбов в сосудистом русле. Ключевым моментом активации этой системы является превращение плазминогена в плазмин (представитель сериновых протеиназ) под действием активаторов плазминогена: активатора плазминогена тканевого типа (*tPA*) и активатора плазминогена урокиназного типа (*uPA*). Фибринолизис регулируется изменением экспрессии ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типа (*PAI-1*, *PAI-2*) и рецептора активатора плазминогена (*uPAR*). Как в нормальных артериях, так и в артериях, пораженных атеросклерозом, *uPA*, *tPA*, *PAI-1* и *uPAR* выявляются в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах. В норме эндотелиальные клетки сосудов экспрессируют большее количество *tPA*, чем *uPA* (может не выявляться вообще). Исследования, проведенные на культурах клеток, продемонстрировали, что выделяемые макрофагами медиаторы усиливают продукцию *PAI-1* эндотелиальными и сосудистыми гладкомышечными клетками, при этом не влияя на продукцию активаторов плазминогена [33].

Фибринолитическая система играет значительную роль при развитии атеросклеротических повреждений и в процессах разрыва бляшек и образования тромба — отмечается повышенная экспрессия ингибиторов активатора плазминогена и значительное превышение их концентрации над

концентрацией активаторов пламиногена, что способствует формированию тромба.

Повышенный уровень компонентов системы активации плазмينا в плазме крови ассоциирован с признаками нестабильности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме и может служить неинвазивным признаком для выявления пациентов с высоким риском развития данного синдрома. При нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца *ST* в плазме определяют повышенные уровни *uPA*, *tPA* и *PAI-1*. Увеличенное содержание *uPA* в плазме отмечают при разрыве атеросклеротических бляшек [25]. У пациентов с острым коронарным синдромом определяют в венозной крови более высокий уровень *tPA*, выделяемого эндотелием, и более высокую активность *PAI-1*, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у здоровых людей. У пациентов со стабильной стенокардией отмечают повышенный плазменный уровень *uPA* и повышенную активность плазменного *PAI-1* в сравнении со здоровыми людьми того же возраста. Увеличенный уровень плазменного *PAI-1* является плохим прогностическим фактором при инфаркте миокарда и расценивается как фактор риска заболеваний коронарных сосудов [9].

Роль фибронектина и фактора Виллебранда в регуляции функций эндотелия

В эндотелии синтезируется фибронектин — гликопротеид, состоящий из двух цепей, соединенных дисульфидными связями. Фибронектин является рецептором для фибринстабилизирующего фактора и способствует адгезии тромбоцитов. Присоединяясь к фибрину, фибронектин уплотняет тромб. Под действием фибронектина клетки гладких мышц, эпителиоцитов и фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать утолщение мышечной стенки сосудов [3].

Фактор Виллебранда (*VIII-vWF*) синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах и представляет собой сульфитированный гликопротеид. Основная функция этой сигнальной молекулы — стимуляция тромбообразования. Фактор Виллебранда способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг к другу, то есть усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез и выделение фактора Виллебранда возрастает под влиянием вазопрессина при повреждении эндотелия [37]. Фактор Виллебранда является носителем фактора *VIII*. Он

вырабатывается макрофагами печени и участвует в процессе фибринообразования [3]. Синтез *vWF* в сосудах разных областей существенно различается: в легких, сердце, скелетных мышцах выявлен высокий уровень тРНК фактора Виллебранда, а в почках и печени — низкий [43]. Повышенные уровни антигена *vWF*/активности являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях. При многих заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз, опухоли различной локализации), уровень *vWF* в крови значительно повышается. Однако кратковременное повышение уровня *vWF* в крови после физической нагрузки или стресса может являться показателем активации функции эндотелиальных клеток, а не их повреждения.

Молекулярная диагностика и терапия эндотелиальной дисфункции

Диагностика эндотелиальной дисфункции является чрезвычайно важной задачей молекулярной медицины и геронтологии. Ряд авторов указывают на необходимость оценки эндотелиальной дисфункции в клинической практике путем определения концентрации высокочувствительного *C-РБ* [5, 42, 45]. Он синтезируется в печени, является представителем семейства белков острой фазы воспаления, его синтез регулируется провоспалительными цитокинами *IL-1*, *IL-6*, *TNF*. *C-РБ* отражает активность синтеза *IL-6*, способствующего, наряду с другими провоспалительными цитокинами, прогрессированию атеросклероза [41]. Патогенетическое действие *C-РБ* реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с *IL-6*, являющимся основным индуктором синтеза *C-РБ*. Последний участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания с расположенными на их поверхности специфическими рецепторами для *C-РБ*, кроме того, стимулирует образование «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами. Разработанные ВОЗ стандарты для высокочувствительных способов определения уровня *C-РБ* обеспечивают достоверность и воспроизводимость результатов.

Известно, что медикаментозная терапия эндотелиальной дисфункции была предложена более 15 лет назад и включала следующие разделы: прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия, влияние на активность *NOS*, восполнение дефицита эндотелиальных факторов, предотвращение

действия медиаторов дисфункции и опосредованное влияние через снижение действия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8, 47]. Однако, с одной стороны, этот подход нельзя считать этиопатогенетически обоснованным, что доказывается частыми сменами препаратов, с другой — препараты действуют не всегда таргетно [12].

В последние годы продемонстрировано положительное действие статинов на функцию эндотелия и жесткость артерий. Статины восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием *NO* через механизм усиления экспрессии *NOS* [15]. Кроме того, статины способствуют ослаблению экспрессии семейства *IL-1*, обладающих провоспалительной направленностью действия. Показано, что *TNF*, ухудшающий функцию эндотелия, может быть ингибирован в макрофагах при терапии статинами [14].

Таким образом, ауто- и паракринная регуляция функций эндотелия осуществляется системой сигнальных молекул (*NO*, *NOS*, простагландин, тромбомодулин, тромбоксан, антитромбин, эндотелины, фибронектин, фактор Виллебранда и др.). Указанные биологически активные вещества участвуют в поддержании гомеостаза, в том числе и в регуляции местного кровотока. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции.

При нарушении функциональной активности эндотелия изменяется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз, старение) эндотелий становится инициатором патологических процессов в организме.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. 2009. № 6(84). С. 62–72.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя мед. 2008. Т. 2. № 8. С. 134–139.
3. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. 2010. № 3. С. 23–29.
4. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. 2009. № 11. С. 64–74.
5. Смирнова О.И. Маркеры повреждения эндотелия как возможный критерий эффективности лечения артериальной гипертензии // Клиническая диагностика. 2007. № 2. С. 40–42.
6. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. арх. 2008. № 72(8). С. 24–27.
7. Фесенко Э.В., Прощаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // Совр. пробл. науки и образования. 2012. № 2. С. 245–251.
8. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. и др. Дисфункция эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможности её коррекции // Ангиология и сосудистая хир. 2010. Т. 16. № 4. С. 137–142.
9. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology // Arch. Mal. Coeur Vaiss. 2004. Vol. 97 (6). P. 673–678.
10. Alfieri A., Ong A.C., Kammerer R.A. et al. Angiotensin-1 regulates microvascular reactivity and protects the microcirculation during acute endothelial dysfunction: Role of eNOS and VE-cadherin // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 80C. P. 43–51.
11. Almudéver P., Milara J., De Diego A. et al. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodeling associated with pulmonary fibrosis // Thorax. 2013. Vol. 68. № 10. P. 938–948.
12. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease // J. Physiol. Renal Physiol. 2008. Vol. 294. P. 1–9.
13. Brunini T.M., Moss M.B., Siqueira M.A. et al. Nitric oxide, malnutrition and chronic renal failure // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2007. Vol. 5. № 2. P. 155–161.
14. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II // J. Hypertension. 2005. Vol. 23. P. 233–246.
15. Bryan N.S., Bian K.F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Murad Frontiers in Biosci. 2009. Vol. 14. P. 1–18.
16. Chao T.H., Tsai W.C., Chen J.Y. et al. Soluble thrombomodulin is a paracrine anti-apoptotic factor for vascular endothelial protection // Int. J. Cardiol. 2014. P. S0167–0175.
17. Chen W. Endothelial cell barrier protection by simvastatin: gtpase regulation and NADPH oxidase inhibition // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2008. Vol. 295. P. L575–L583.
18. Choi Y.J., Kim H.S., Lee J. et al. Down-regulation of oxidative stress and COX-2 and iNOS expressions by dimethyl lithospermate in aged rat kidney // Arch. Pharm. Res. 2014. Vol. 134. P. 1478–1485.
19. Doroshenko B.H., Saliuta M., Nazar P.S. et al. State of physiological anticoagulant heparin, antithrombin III and their correlation with medicines in patients with acute viral myocarditis // Lik Sprava. 2008. № 7–8. P. 31–34.
20. Dzugkoev S.G., Metel'skaya V.A., Dzugkoeva F.S. Effects of endogenous regulators of endothelial *NO* synthase on nitric oxide homeostasis and blood serum lipoproteins during experimental diabetes mellitus // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. Vol. 156. № 2. P. 205–208.
21. Ebong E.E., Lopez-Quintero S.V., Rizzo V. et al. Shear-induced endothelial *NOS* activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1 // Integr. Biol. (Camb). 2014. Vol. 434. P. 1345–1352.
22. Fang H., Chen W., Gao Y. et al. Molecular mechanisms associated with angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptide activity on vascular extracellular matrix remodeling // Cardiology. 2014. Vol. 127. № 4. P. 247–255.
23. Green D.J., Jones H., Thijssen D. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? // Hypertension. 2011. Vol. 57. P. 363–369.
24. Guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice. Joint task force of the European society of cardiology and

other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Europ. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 2375–2414.

25. Gyongyosi M., Glogar D., Weidinger F. et al. Association between plasmin activation system and intravascular ultrasound signs of plaque instability in patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction // *Amer. Heart J.* 2004. Vol. 147 (1). P. 158–164.

26. Horinouchi T., Terada K., Higashi T., Miwa S. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms // *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 123. № 2. P. 85–101.

27. Iba T., Miki T., Hashiguchi N. et al. Combination of anti-thrombin and recombinant thrombomodulin attenuates leukocyte-endothelial interaction and suppresses the increase of intrinsic damage-associated molecular patterns in endotoxemic rats // *J. Surg. Res.* 2013. P. S0022–0031.

28. Irani S., Salajegheh A., Smith R.A., Lam A.K. A review of the profile of endothelin axis in cancer and its management // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 2. P. 314–321.

29. Isakadze A., Burkadze N., Noniashvili M. The importance of risk factors in emergence and development of ischemic heart disease // *Georg. Med. News.* 2011. Vol. 11(200). P. 56–59.

30. Jiang D.M., Han J., Zhu J.H. et al. Paracrine effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells: cyclooxygenase-2/prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension // *PLoS One.* 2013. Vol. 18. № 8(11). P. 79215–79220.

31. Kohan D.E. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013. Vol. 305. № 7. P. R659–R668.

32. Kolettis T.M. Ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction: The role of endothelin-1 // *Life Sci.* 2014. P. 2321–2329.

33. Lundgren C.H., Sawa H., Sobel B.E., Fujii S. Modulation of expression of monocyte/macrophage plasminogen activator activity and its implications for attenuation of vasculopathy // *Circ.* 1994. Vol. 90. P. 1927–1934.

34. Maurin N. The role of platelets in atherosclerosis, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. An attempt at explaining the treat study results // *Med. Klin.* 2010. Vol. 105. № 5. P. 339–344.

35. Mayer B. Translocation of endothelial nitric oxide synthase: Another feat of amlodipine, a cardiovascular jack-of-all-trades // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 71. P. 411–413.

36. Meng W., Zhao W., Zhao T. et al. Autocrine and paracrine function of angiotensin 1–7 in tissue repair during hypertension // *Amer. J. Hypertens.* 2014. Vol. 112. P. 1321–1328.

37. Montoro-García S., Shantsila E., Lip G.Y. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014. Vol. 18. № 1. P. 43–53.

38. Nyberg M., Seidelin K., Rostgaard A.T. Biomarkers of vascular function in pre- and recent post-menopausal women of similar age: effect of exercise training // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. Vol. 112. P. 1355–1361.

39. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease // *Vasc. Med.* 2005. Vol. 10. № 4. P. 265–274.

40. Peshavariya H.M., Liu G.S., Chang C.W. et al. Prostacyclin signalling boosts NADPH oxidase 4 in the endothelium promoting cytoprotection and angiogenesis // *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol. 121. P. 1568–1574.

41. Saddadi F., Alatab S., Pasha F. et al. The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis // *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2014. Vol. 25. № 1. P. 66–72.

42. Shanahan L., Freeman J., Bauldry S. Is very high C-reactive protein in young adults associated with indicators of chronic disease risk? // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 40. P. 76–85.

43. Shawn S., Badal R., Farhad R., Danesh J. Strategies to reverse endothelial dysfunction in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2012. Vol. 82. № 11. P. 1151–1154.

44. Senchenkova E.Y., Russell J., Esmon C.T., Gran-ger D.N. Roles of coagulation and fibrinolysis in angiotensin II enhanced microvascular thrombosis // *Microcirculation.* 2014. Vol. 335. P. 1890–1897.

45. Skoglund P.H., Arpegård J., Ostergren J., Svensson P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein but not cystatin C predict cardiovascular events in male patients with peripheral artery disease independently of ambulatory pulse pressure // *Amer. J. Hypertens.* 2014. Vol. 27. № 3. P. 363–371.

46. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure // *Pharmacol. Ther.* 2013. P. S0163–7258.

47. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. 314–321.

48. Yammine L., Kang D.H., Baun M.M., Meininger J.C. Endothelin-1 and psychosocial risk factors for cardiovascular disease: a systematic review // *Psychosom. Med.* 2014. Vol. 76. № 2. P. 109–121.

49. Zurek P., Dębiński M., Czerwiński W. et al. Acute myocardial infarction with simultaneous occlusions of two coronary arteries in a 44 year-old man // *Kardiol. Pol.* 2013. Vol. 71. № 3. P. 279–282.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 29–36

K. L. Kozlov¹, V. M. Soldatov^{1,2}, E. M. Paltseva³, E. V. Sedov¹, V. O. Polyakova⁴, N. S. Linkova^{1,5}

THE ROLE OF ENDOTHELIAL SIGNAL MOLECULES IN PATHOGENESIS OF AGE-ASSOCIATED DISEASES

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;

e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Pskovian Regional Hospital, 2 ul. Malyasova, Pskov 180007;

³ B. V. Petrovskiy Russian National Center of Surgery, RAMS; ⁴ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; ⁵ Saint-Petersburg State Polytechnical

University, 29 ul. Polytekhnicheskaya,

St. Petersburg 195251

The article gives a summary of endothelial signal molecules that take part in homeostasis regulation and age-associated pathology development. Regulation of the endothelium function is realized by the system of signal molecules (*NO*, *NOS*, prostacyclin, thrombomodulin, thromboxan, antithrombin, endothelins, fibronectin, Willebrand's factor et al.). The change of their synthesis is the reason for the development of hypertensive disease, atherosclerosis, ischemic heart disease, myocardial infarction and other age-related pathology. The investigation of molecular mechanisms of endothelium functional activity is very important for creating new methods of diagnostics and treatment of cardio-vascular system age-associated pathology.

Key words: endothelium, signal molecules, pathology, aging

Т. А. Ишунина

РАЗМЕРЫ ЯДЕР И ПЕРИКАРИОНОВ НЕЙРОНОВ БАЗАЛЬНОГО ЯДРА МЕЙНЕРТА И ЗАДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

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

Изучены морфометрические параметры (площадь перикарионов нейронов и их ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение) метаболической активности нейронов базального ядра Мейнерта (БЯМ), туберомамиллярного (ТМЯ) и медиального мамиллярного (ММЯ) ядер гипоталамуса человека в четырёх возрастных группах. Выявлено достоверное увеличение размеров нейронов и их ядер у пожилых людей. Увеличение метаболической активности нейронов БЯМ начинается раньше, чем в ТМЯ и ММЯ, и морфологически проявляется у лиц среднего возраста. Возрастную активизацию метаболической активности нейронов изученных структур мозга, участвующих в контроле памяти и других когнитивных функций, можно отнести к защитно-приспособительным и/или компенсаторным механизмам при старении, направленных, в том числе, и на предотвращение развития болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: площадь ядер нейронов, площадь перикарионов нейронов, базальное ядро Мейнерта, туберомамиллярное ядро, медиальное мамиллярное ядро, гипоталамус, старение, возрастная классификация ВОЗ

Согласно последним данным, нарушение когнитивных функций при старении связано не с гибелью нейронов, составляющей менее 10 % в неокортексе, а с уменьшением количества синапсов [1]. При этом нарушение синаптических связей может быть вызвано токсическим воздействием олигомерной формы β -амилоида ($A\beta$), накопление которой обусловлено повреждениями внутриклеточных сигнальных каскадов γ -секретазы. Снижение когнитивных функций связывают, в том числе, и с возрастным сморщиванием объёма серого вещества и нарушением целостности белого вещества, которые более всего выражены в префронтальной и медиальной височной коре. Было показано, что степень структурных изменений в головном мозге при старении коррелирует с величиной функциональных (поведенческих) нарушений.

Так, по данным МРТ, в ряде структур головного мозга при старении выявлена функциональная

активизация, которую связывают с определёнными улучшениями в когнитивной сфере. Другие авторы считают, что активизация структур головного мозга у пожилых людей представляет собой неэффективное включение дополнительных ресурсов, носит деструктивный характер и приводит к снижению когнитивных функций. В то же время, снижение активности различных образований мозга всегда связано с ухудшениями в когнитивной сфере [5, 9]. Помимо упомянутой электрической активности, нейроны обладают довольно высоким уровнем метаболических и синтетических процессов, интенсивности которых можно судить по некоторым морфометрическим критериям, например размерам ядер и перикарионов нейронов [2, 11].

Целью настоящего исследования стало изучение вышеуказанных параметров метаболической активности нейронов некоторых структур передне-базального мозга и гипоталамуса, участвующих в регуляции памяти и других когнитивных функций, в процессе старения. Базальное ядро Мейнерта (БЯМ) является основным источником холинэргических проекций в новую кору. Туберомамиллярное ядро (ТМЯ) служит основным источником гистамина-нейротрансмиттера в головном мозге. Медиальное мамиллярное ядро (ММЯ) связано с гиппокампом посредством свода и участвует в обеспечении памяти на недавние события. Во всех указанных структурах при болезни Альцгеймера выявлены накопления нейрофибриллярных клубков, представляющих гиперфосфорилированный белок τ , и амилоидные бляшки, в состав которых входит токсичный β -амилоид [2].

Материалы и методы

Материал мозга человека был любезно предоставлен Нидерландским банком мозга. Во всех случаях имелось письменное согласие на использование ткани мозга для научных исследований.

Для настоящего морфометрического анализа использовали парафиновые срезы, содержащие БЯМ (29 случаев), ТМЯ (43 случая) и ММЯ (26 случаев), окрашенные поликлональными антителами, распознающими ароматазу [6]. При таком окрашивании контуры ядер и перикарионов видны достаточно чётко. Изученные случаи были сгруппированы в четыре возрастные группы согласно классификации ВОЗ: 1-я — молодые (25–44 года), 2-я — средний возраст (45–59 лет), 3-я — пожилые (60–74 года) и 4-я — старческий возраст (75–89 лет). С помощью программы ImageJ на микрофотографиях препаратов вручную обводили контуры перикарионов нейронов и их ядер с последующим определением их площади. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) вычисляли посредством деления площади ядра на площадь перикарионов нейронов. Достоверность различий среди изучаемых групп оценивали по t -критерию Стьюдента. Для определения корреляционной зависимости между изучаемыми параметрами и возрастом использовали коэффициент Пирсона.

Результаты и обсуждение

В БЯМ площади перикарионов и ядер нейронов увеличивались во 2-й группе (средний возраст) и оставались на том же уровне в 3-й (пожилые) и 4-й (старческий возраст) группах (рис. 1). Выявлено достоверное увеличение площади ядер нейронов в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й (молодые), $\rho=0,018$ и $\rho=0,049$, соответственно. Площадь перикарионов нейронов также была выше в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й, при этом статистически достоверной оказалась разница между 4-й и 1-й группой ($\rho=0,033$). Во всех изученных группах наблюдали положительную корреляцию размеров перикарионов нейронов ($r=0,362$) и, в меньшей степени, размеров их ядер ($r=0,298$) с возрастом, что нашло отражение в некотором снижении ЯЦО ($r= -0,321$). Однако статистически достоверными эти корреляционные зависимости считать нельзя. Следует отметить, что достоверных различий ЯЦО между возрастными группами обнаружено не было. В целом полученные данные свидетельствуют об увеличении метаболической активности нейронов БЯМ в процессе старения, проявляющейся у лиц среднего возраста, совпадающего с началом менопаузы у женщин и андропauses у мужчин.

В ТМЯ площадь ядер нейронов была достоверно выше во 2-й (средний возраст) и 3-й (по-

жилые) группах по сравнению с 1-й ($\rho=0,028$ и $\rho=0,013$). Площадь перикарионов постепенно увеличивалась и достигала максимума в 3-й (пожилые) группе по сравнению с 1-й (молодые) и 2-й (средний возраст), $\rho=0,016$ и $\rho=0,025$, соответственно. В 4-й группе (старческий возраст) наблюдали некоторое снижение размеров ядер и перикарионов нейронов по сравнению с 3-й группой, но оба показателя всё равно оставались выше, чем в 1-й группе (см. рис. 1). Отмечали незначительную положительную корреляцию площади перикарионов нейронов ($r=0,240$) и, в ещё меньшей степени, площади их ядер ($\rho=0,115$) с возрастом во всех группах. Вследствие неравномерных изменений размеров ядер и перикарионов, ЯЦО при старении несколько снижалось ($r= -0,227$). Так же как и в БЯМ, вышеупомянутые корреляционные зависимости статистически достоверными не являются. Самое высокое значение ЯЦО выявлено во 2-й возрастной группе ($\rho=0,022$ по сравнению с 1-й, $\rho=0,006$ по сравнению с 3-й и $\rho=0,003$ по сравнению с 4-й). Таким образом, в ТМЯ, подобно БЯМ, происходит возрастное увеличение метаболической активности нейронов, максимальное в 3-й (пожилые) группе.

В ММЯ площади ядер нейронов и их перикарионов постепенно увеличивались от 1-й группы к 3-й и достигали самых высоких значений у пожилых людей ($\rho=0,042$ для площади ядер и $\rho=0,013$ для площади перикарионов нейронов при сравнении 3-й группы с 1-й). В 4-й группе показатели оставались приблизительно на том же уровне, что и в 3-й (см. рис. 1). Во всей группе положительную, но недостоверную корреляционную зависимость с возрастом наблюдали в большей степени для размеров ядер нейронов ($r=0,339$) и в меньшей степени — для размеров перикарионов нейронов ($r=0,244$). В связи с более интенсивным ростом размеров ядер, ЯЦО при старении незначительно увеличивалось ($r=0,235$) и достигало наивысших значений в 4-й группе. Таким образом, при старении в ММЯ, аналогично БЯМ и ТМЯ, происходит увеличение метаболической активности нейронов, достигающее максимума в 3-й (пожилые) группе.

Итак, результаты настоящего исследования демонстрируют, что в переднебазальном мозге и заднем гипоталамусе человека с возрастом происходит увеличение метаболической секреторной активности нейронов, достигающей максимума у пожилых людей. В БЯМ активизация нейронов начинается в 45–59 лет, тогда как в гипоталами-

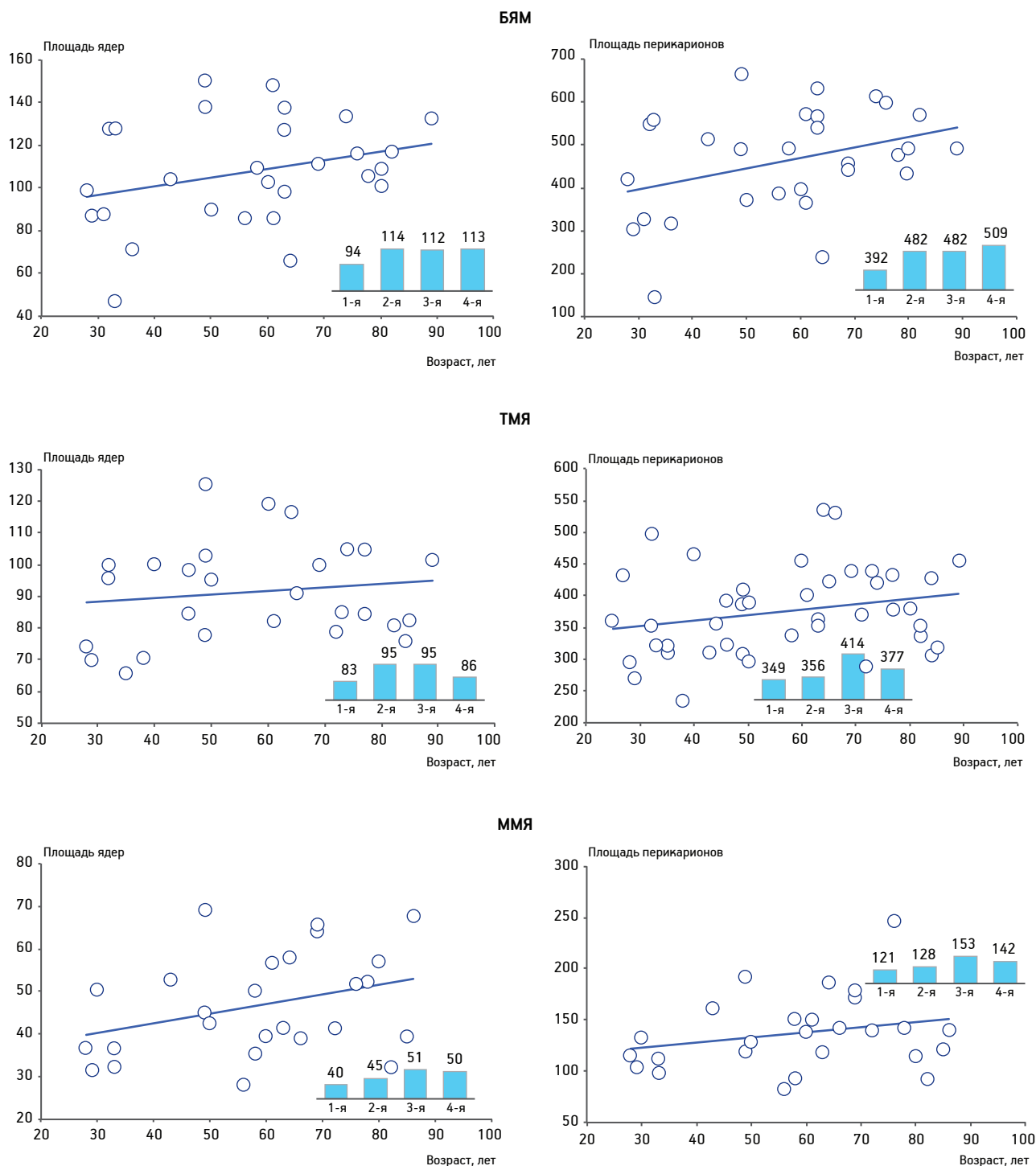


Рис. 1. Площадь (в кв. микрометрах) ядер (левая панель графиков) и перикарионов нейронов (правая панель графиков) в базальном ядре Мейнерта (БЯМ), туберомамиллярном (ТМЯ) и медиальном мамиллярном (ММЯ) ядрах гипоталамуса человека, индивидуальные значения для каждого случая отмечены кружками; линии показывают направление и выраженность корреляционных зависимостей изученных морфометрических показателей с возрастом; встроенные гистограммы демонстрируют средние морфометрические показатели (указаны над каждым столбцом) нейронов в четырех возрастных группах (1-я — молодые, 25–44 года; 2-я — средний возраст, 45–59 лет; 3-я — пожилые, 60–74 года; 4-я — старческий возраст, 75–89 лет)

ческих ТМЯ и ММЯ это происходит в пожилом возрасте (60–74 года). Активизацию метаболической активности нейронов можно рассматри-

вать как включение защитно-приспособительных механизмов при старении. На это указывают результаты исследований M. Riudavets и соавт.

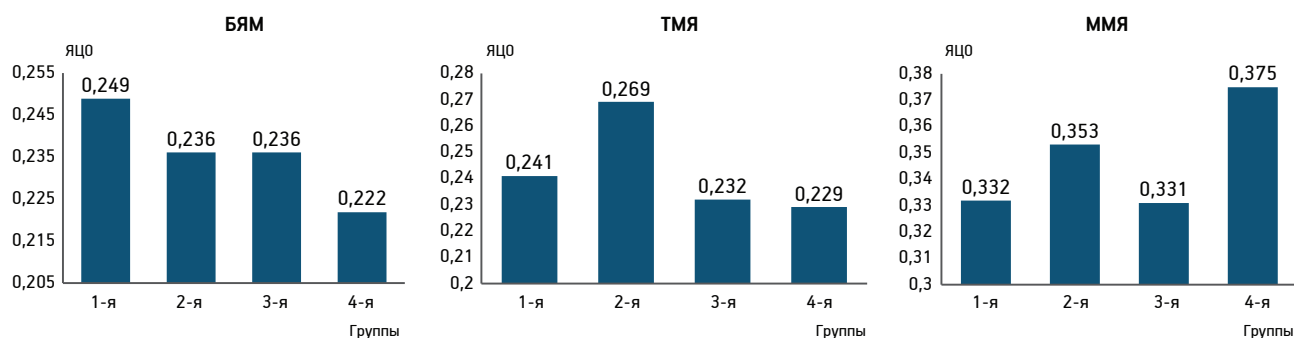


Рис. 2. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) нейронов в базальном ядре Мейнерта (БЯМ), туберомамиллярном (ТМЯ) и медиальном мамиллярном (ММЯ) ядрах гипоталамуса человека в четырёх возрастных группах (1-я — молодые, 25–44 года; 2-я — средний возраст, 45–59 лет; 3-я — пожилые, 60–74 года; 4-я — старческий возраст, 75–89 лет)

[10], показавших, что увеличение размеров ядер нейронов является защитной реакцией, обеспечивающей резистентность к болезни Альцгеймера. В частности, гипертрофию ядер нейронов на фоне присутствия амилоидных бляшек наблюдали у лиц с неизменённым когнитивным статусом, то есть с бессимптомным течением болезни Альцгеймера. Это позволило авторам сделать вывод, что увеличение ядер нейронов может представлять защитно-адаптивный феномен старения. Ранее адаптивный характер увеличения размеров ядер нейронов при старении у человека был отмечен в работе С. Navago и соавт. [8]. Учитывая сокращение массы мозга с возрастом, нельзя исключить и компенсаторный механизм повышения метаболической активности нейронов переднебазального мозга и гипоталамуса.

В научных исследованиях первой половины прошлого века упоминается, что при старении происходит более значительное увеличение массы цитоплазмы клетки по отношению к её ядру. Вследствие этих диспропорциональных изменений снижается ЯЦО [7]. Согласно мнению В. Н. Никитина и Ж. А. Медведева, при этом происходит ослабление ядерного контроля над цитоплазмой [3, 4]. Теория М. С. Мильмана (1926) предполагает, что в результате неравномерного роста отдельных клеточных структур нарушается расположение органелл и их взаимоотношение, что может привести к клеточному голоданию. Согласно результатам настоящего исследования, в изученных структурах головного мозга значительных изменений ЯЦО при старении не происходит. В БЯМ ЯЦО стабильно в четырех возрастных группах. В ТМЯ, за исключением повышения во 2-й возрастной группе, в 1-й, 3-й и 4-й группах ЯЦО одинаково. В ММЯ у 1-й, 2-й и 3-й группах ЯЦО одинаково и лишь незначительно увеличи-

вается в 4-й группе (рис. 2). Ни одна из упомянутых корреляционных зависимостей, касающихся ЯЦО, не является статистически достоверной.

Выводы

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано увеличение размеров ядер и перикарионов нейронов базального ядра Мейнерта, туберомамиллярного и медиального мамиллярного ядер у пожилых людей 60–74 лет, отражающее повышение метаболической активности нейронов, участвующих в реализации когнитивных функций. Приведенные результаты свидетельствуют о защитно-адаптивном характере отмеченных морфометрических изменений, позволяющих предотвратить или задержать развитие нейродегенеративных процессов. В базальном ядре Мейнерта, которое в большей степени поражается при болезни Альцгеймера (сморщивание крупных нейронов, наличие значительного числа нейрофибриллярных клубков и амилоидных бляшек), эти защитные механизмы включаются раньше у лиц среднего возраста (45–59 лет). Следует отметить, что периодизация ВОЗ в данном случае не только отражает возрастные нормы размеров ядер и перикарионов нейронов, но и указывает на конкретный возрастной период запуска защитно-приспособительных реакций.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Ишунина Т. А. Кортикальные и подкорковые структуры мозга человека при старении и болезни Альцгеймера // Морфол. вед. 2011. № 4. С. 83–97.
3. Медведев Ж. А. Биосинтез белков и проблемы онтогенеза. М.: Медгиз, 1963.

4. Никитин В.Н. Современные теории старения. Молекулярные и функциональные основы онтогенеза. М.: Медицина, 1970. С. 7–34.

5. Antonenko D., Floel A. Healthy aging by staying selectively connected: a mini-review // *Gerontology*. 2014. Vol. 60. P. 3–9.

6. Ishunina T.A., Van Beurden D., Van der Meulen G. et al. Diminished aromatase immunoreactivity in the hypothalamus, but not in the basal forebrain nuclei in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. Vol. 26. P. 173–194.

7. Minot C. S. The problem of age, growth and death // *Popul. Sci. monthly*. 1907. Vol. 71. P. 97–120.

8. Navarro C., Gonzalo L. M. Changes in the human amygdaloid complex due to age // *Rev. Med. Univ. Navarra*. 1991. Vol. 35. P. 7–12.

9. Park D. C., Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding // *Ann. Rev. Psychol.* 2009. Vol. 60. P. 173–196.

10. Riudavets M.A., Iacono D., Resnick S. M. et al. Resistance to Alzheimer's pathology is associated with nuclear hypertrophy in neurons // *Neurobiol. Aging*. 2007. Vol. 28. P. 1484–1492.

11. Swaab D. F. Brain aging and Alzheimer's disease, «wear and tear» versus «use it or lose it» // *Neurobiol. Aging*. 1991. Vol. 12. P. 317–324.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 37–41

T.A. Ishunina

NUCLEAR AND PERIKARYA SIZES OF THE NEURONS IN THE NUCLEUS BASALIS OF MEYNERT AND POSTERIOR HYPOTHALAMUS IN DIFFERENT AGE GROUPS

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

Morphometric parameters of neuronal metabolic activity, such as the area of neuronal nuclei and perikarya and nuclear-cytoplasmic ratio, in the nucleus basalis of Meynert (NBM), tuberomammillary (TMN) and medial mammillary (MMN) hypothalamic nuclei of human subjects belonging to four age groups were studied. Statistically significant increase in the size of neuronal perikarya and their nuclei was found in elderly people aged 60–74 years. The surge in the metabolic activity of neurons in the NBM starts earlier than in the TMN and MMN, and becomes apparent morphologically in people of middle age (45–59 years). The age-related increase in the metabolic activity of neurons in the studied structures of the human brain participating in the regulation of memory and other cognitive functions, may represent protective, adaptive and/or compensatory mechanisms of the aging process that also prevents the development of Alzheimer's disease.

Key words: neuronal nuclear area, neuronal area, the nucleus basalis of Meynert, tuberomammillary nucleus, medial mammillary nucleus, hypothalamus, aging, WHO age classification

А. А. Нестерова, В. В. Ермилов

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЕМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА?

Волгоградский государственный медицинский университет, 400151 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1;
e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru

В статье проводятся клинико-морфологические и патогенетические параллели между болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией. Эмбриологическая, анатомическая и физиологическая общность головного мозга и глаза создают предпосылки для возникновения в них содружественных патологических процессов, в том числе таких, где морфологическим субстратом является патологическая агрегация белка β -амилоида и нейродегенерация. Опираясь на многочисленные данные, авторы обосновывают необходимость тщательного исследования офтальмологического статуса в ежедневной практике врача-офтальмолога, что является перспективным для ранней диагностики и мониторинга болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, болезнь Альцгеймера, β -амилоид, офтальмологический статус*

Значительная часть рутинной практики врача-офтальмолога направлена на решение проблем со зрением у людей пожилого возраста. Болезнь Альцгеймера (БА) является частым расстройством, вызывающим проблемы со зрением у людей в пожилом возрасте [19, 20, 30, 41, 47, 59]. БА признана одной из самых распространенных причин старческого слабоумия. От нее страдает в среднем 5% пожилых людей 65–80 лет и около 25% — после 80 лет [2]. С увеличением продолжительности жизни эта доля постоянно растет. По прогнозам специалистов, к 2050 г. диагноз болезни Альцгеймера будет поставлен более чем 100 млн больных во всем мире [3]. Однако до настоящего времени не существует никакого лечебного метода или комплекса лечебных мер, приостанавливающих активное течение данной патологии [4, 6, 17].

В последнее время достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза БА, но, тем не менее, до сих пор не предложено ранних и точных методов диагностики и лечения этого нейродегенеративного заболевания. Известно, что достоверный диагноз БА требует гистологического исследова-

ния на предмет наличия сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков, что невозможно осуществить при жизни пациента [3, 4, 6, 49, 50]. В настоящее время прижизненная диагностика БА базируется только на оценке когнитивных нарушений и потери памяти и, как указывают специалисты, является неточной в 10–15% случаев, вероятно, отчасти из-за сходства симптомов с другими заболеваниями, такими как депрессия и иные формы слабоумия [3, 4, 6]. Кроме того, клинический диагноз часто ставят несвоевременно, потому что, во-первых, сложно на ранней стадии отличить БА от других признаков старения, а во-вторых, явные когнитивные нарушения свидетельствуют о значительных повреждениях, что делает лечение малоэффективным. Вышеперечисленные проблемы привели к необходимости разрабатывать прижизненные биомаркеры для совершенствования диагностики и клинического мониторинга больных с БА. Предложенные на сегодня биомаркеры БА включают структурные и функциональные методы нейровизуализации, а также биохимический анализ спинномозговой жидкости [2, 3, 4, 53]. Неширокое их использование в практической медицине объясняется дороговизной и размытостью в интерпретации результатов.

С этой точки зрения исследование глаза как объекта, имеющего много общего с головным мозгом (эмбриональное происхождение, анатомические особенности, физиологические характеристики), представляется перспективным [5, 32, 33]. В работах последних лет, посвященных изучению БА, высказано предположение, что сетчатка может служить легко доступным и неинвазивным методом изучения патологии, имеющей место и в головном мозге [23, 31, 33, 40, 41]. Благодаря прозрачности сред глаза, изменения, происходящие в сетчатке, могут быть оценены неинвазивно с помощью различных методов визуализации структур дна глаза, которые

продолжают активно разрабатываться. В этой связи представляют интерес результаты обследований глаз у больных с доказанной БА.

Оптометрические исследования показали, что на ранних стадиях заболевания результаты исследования остроты зрения достоверно не отличаются у больных с БА от показателей у лиц после 60 лет без БА. Определение остроты зрения у больных на поздних стадиях БА связано с трудностями из-за прогрессирующего нарушения когнитивных функций [19]. Однако в некоторых работах авторы показывают снижение низкоконтрастной остроты зрения у больных с БА независимо от стадии заболевания [39].

Изучение функции цветоощущения выявило, что примерно в 50 % случаев БА имеются отклонения в цветоощущении, причем обследование этой группы больных выявило преимущественное нарушение в красно-зеленой области по сравнению с желто-синей частью цветового спектра [19, 46].

Существует немного работ по изучению полей зрения у больных с БА. G. L. Trick и соавт. опубликовали результаты проведенной периметрии [55], где было отмечено сужение границ поля зрения по всем меридианам с преимущественным сужением в нижней половине. Более поздние исследования продемонстрировали длительное прогрессирование сужения поля зрения, ассоциированное с течением нейродегенеративного заболевания. Большинство авторов связывают сужение полей зрения с атрофией волокон зрительного нерва [24, 42, 56].

Широкий интерес вызвали работы, в которых опубликованы результаты исследования зрачковых реакций у пациентов с БА в ответ на инстилляцию 1% тропикамида, используемого в офтальмологической практике как мидриатическое средство. Эти исследования показали, что у больных с БА зрачок дилатирует, как минимум, на 13 % больше, чем в контрольной группе той же возрастной категории, что дало возможность некоторым авторам предложить использовать данный тест как биомаркер БА [27, 29]. Однако более поздние исследования не выявили достоверных различий между реакцией зрачка у больных с БА и у больных с сосудистой деменцией или болезнью Паркинсона [49].

Некоторые исследователи указывают на ряд изменений саккадического движения глаз при БА. Это выражается снижением скорости и неточностью саккадических движений, а также затрудненностью фиксации цели. Авторы отмечают, что у 50 % пациентов с БА существуют трудности с

началом и поддержанием саккадических движений глаза [26]. Плавные движения глаза, которые являются чувствительным индикатором функций мозга, также могут быть затронуты у больных с БА [48]. Вероятно, дефекты системы, контролирующей фиксацию взгляда, связаны с дегенерацией и атрофией передних и/или теменных долей мозга, предположительно отвечающих за данную функцию [22].

При электрофизиологических исследованиях у больных с БА были зарегистрированы многочисленные изменения. В работах, посвященных данной проблеме, указано на снижение амплитуды и компонентов $N35$, $P50$, $N95$ паттерн-электроретинограммы, при этом ритмическая электроретинограмма оставалась в пределах нормы, что объясняется уменьшением толщины слоя нервных волокон в сетчатке глаза и подтверждается результатами оптической когерентной томографии [15, 36, 51]. В других работах отмечено снижение амплитуды b -волны в гансфельд-электроретинограмме, что расценивается авторами как доказательство уменьшения числа ганглиозных клеток сетчатки. При регистрации зрительных вызванных корковых потенциалов у больных с БА выявлено удлинение латентного времени компонента $P2$ и нормальные показатели компонента $P100$ [37].

В настоящее время существует мнение, что пациенты с БА предрасположены к экваториальному типу катаракты. Многочисленные работы показывают, что помутнение хрусталика у этих пациентов возникает в результате отложения в нем псевдоэкзофолиативного материала, одним из компонентов которого является β -амилоид [19, 38].

Данные, полученные в результате клинического обследования глазного дна у пациентов с БА, противоречивы. Некоторые исследователи не находят статистически достоверных различий в изменениях глазного дна у больных с БА и обследованных лиц соответствующего возраста [19]. Другие исследователи отмечают признаки оптической нейропатии, такие как бледный диск зрительного нерва, расширенная экскавация этого диска [9, 30, 31].

В настоящее время широко обсуждается возможность использования когерентной томографии для обследования больных с БА. Результаты многочисленных исследований, указывающие на истончение сетчатки в области макулы и перипапиллярной зоне, вселяют некоторый оптимизм в решении вопроса прижизненной диагностики и мониторинга больных с БА. Однако в результатах

исследования, проводимого В. П. Еричевым и соавт. (2013), у пациентов с БА не было выявлено существенных отклонений в толщине сетчатки, а толщина слоя перипапиллярных нервных волокон, напротив, оказалась больше, чем у пациентов контрольной группы. Отмечается, что единственным параметром, достоверно отличающимся от нормы, оказался показатель глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки. Анализ противоречивых результатов требует, на наш взгляд, участия смежных специалистов, а работы, проводимые в данном направлении, необходимо активно продолжать [8].

Данные, полученные при морфологическом исследовании глаза и структур зрительного анализатора, подтверждают результаты прижизненного обследования больных с БА, а также дают новую информацию, требующую дальнейшего изучения и анализа, а подчас, и иной интерпретации. Изучение посмертных гистологических препаратов у больных с БА показало снижение плотности волокон зрительного нерва как малого, так и большего диаметра, что является отражением дегенерации ганглиозных клеток, ведущей к нарушению полей зрения, цветоощущения, а также электрофизиологических показателей [39]. В немногочисленных работах авторами отмечается дегенерация латерального колленчатого тела и супрахиазматического ядра при БА [19]. До сих пор остается неоднозначным ретроспективный анализ результатов по изучению коркового отдела зрительного анализатора. Известно, что основной областью поражения при БА является теменная доля головного мозга [3, 4, 6], однако некоторые авторы указывают на распространение патологического процесса и на затылочную долю с вовлечением зрительной коры [44]. Интересен тот факт, что преимущественное расположение сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков, патогномичных для БА, отмечается исследователями в клиновидной извилине по сравнению с язычковой, что может способствовать сужению полей зрения преимущественно в их нижних квадрантах [8, 19].

В настоящее время широко проводятся исследования периферического отдела зрительного анализатора — сетчатки. Анализ гистологических препаратов сетчатки у больных с БА выявил снижение числа ганглиозных клеток, их набухание, сморщивание, вакуолизацию цитоплазмы, уменьшение толщины слоя нервных волокон, а также реактивный глиоз [2, 21, 30].

В последнее время в печати появляются многочисленные данные об отложениях β -амилоида в

структурах дна глаза [11, 12, 32, 41, 44, 45, 54]. Достижением последних лет стало использование метода сцинтиграфии с меченым сывороточным P -компонентом, способным связываться с амилоидом разных типов. Радиоактивный SAP (*serum amyloid P component*), введенный больному амилоидозом, связывается с амилоидными депозитами и может быть визуализирован и количественно оценен на серии сцинтиграмм, однако этот метод диагностики не является специфичным для БА [4]. Микроскопическое изучение старческого локального амилоидоза органа зрения дал наиболее интригующие результаты. При изучении химического состава гистопатологических отложений в структурах глаза у пациентов с БА, а также у трансгенных животных модели БА, β -амилоид обнаруживали в сосудах радужки, цилиарного тела, хориоидеи, в зернистых и плексиформных слоях сетчатки, включая друзы [12, 32, 35]. По мнению большинства авторов, образование «мягких», сливных друз, обнаруживаемых при офтальмоскопическом исследовании глазного дна, является одним из первых объективных клиничко-морфологических признаков возрастной макулярной дегенерации [1, 10, 13, 57].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной значительной необратимой потери зрения стареющего населения в развитых странах и занимает 3-е место в структуре глазных болезней у лиц пожилого возраста после глаукомы и диабетической ретинопатии [10]. Определено, что это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения заболевания от возраста. ВМД встречается в 40 % случаев среди лиц старше 40 лет и в 58–100 % случаев у людей старше 60 лет [7]. В последнее время предлагались различные классификации ВМД, однако большинство офтальмологов продолжают выделять «влажную», или экссудативную, форму ВМД и «сухую», или неэкссудативную [1, 7, 10]. Основным проявлением «влажной» формы ВМД является неоваскуляризация с прорастанием сосудов из хориоидеи в сетчатку, экссудацией из новообразованных несостоятельных сосудов, развитием кистовидного отека, дегенерацией сетчатки и образованием фиброзного рубца. «Сухая» форма ВМД характеризуется атрофическими изменениями тканей дна глаза: дегенерацией клеток пигментного эпителия сетчатки, уменьшением их числа, формированием друз, миграцией пигмента, атрофией и склерозом хориоидеи, утолщением мембраны Бруха [1, 7, 10, 25]. Одной из причин снижения центрального

зрения при ВМД является накопление патологического белкового материала в мембране Бруха и субретинальном пространстве, что приводит к формированию друз [18, 24, 25].

Большинство исследователей в последнее время обращают внимание на доказанный факт присутствия патологического белка β -амилоида в друзах — морфологических спутниках ВМД. V. Luibl и соавт., используя моноклональные антитела, показали наличие β -амилоида в друзах и сетчатке у трансгенных мышей модели ВМД [43]. J. Isas и соавт. обнаружили как растворимые, так и нерастворимые формы β -амилоида в друзах макулярной области глаз человека [32]. Более тонкие биохимические и иммуногистохимические исследования идентифицировали белки и липиды, составляющие суть материала, образующего друзы, — это β -амилоид, витронектин, P -компонент амилоида, аполипопротеин *E*, транстиретин, *C3*, *C5b9*, *C5* фракции комплемента и др. [23, 58]. В своих исследованиях В. Лю и его коллеги, используя пространственную трансгенную мышиную модель БА *Tg2576*, показали отложения внеклеточного β -амилоида и возникновение β -амилоидных бляшек в мозжечке, гиппокампе и коре, а также в сетчатке тех же экспериментальных животных: друзоподобные отложения β -амилоида обнаружены в ганглионарном слое, во внутреннем зернистом и обоих сетчатых слоях, в слое фоторецепторов и пигментном эпителии сетчатки [42]. Авторами экспериментальных работ показано, что чем больше мутантных генов, ответственных за развитие БА, задействовано в животной модели, тем раньше появляются отложения β -амилоида в сетчатке [47]. В результатах исследований указывается тот факт, что амилоидные скопления в сетчатке экспериментальных животных модели БА возникали в среднем на 2,5 мес раньше, чем в структурах головного мозга [59]. R. Wang и соавт. (1996), изучая состав гистопатологических включений на глазном дне, обнаружили полное соответствие первых 16 аминокислотных остатков β -амилоида в друзах и сенильных бляшках ткани мозга [58]. Полученные данные позволяют предположить ключевую роль β -амилоида при ВМД и БА, что чрезвычайно актуально в рамках обсуждаемого вопроса, так как изменения сетчатки потенциально могут быть использованы для неинвазивной диагностики БА.

Многочисленными результатами исследований доказано, что морфологическим субстратом деменции, развивающейся при БА, и снижения зрения при ВМД является гибель нейронов [28, 34, 44,

52]. Результаты современных исследований молекулярной биологии указывают на тот факт, что нарушения процессинга *APP* (*amyloid precursor protein*) являются одним из основных механизмов развития нейродегенерации. Исследования, проведенные на молекулярном уровне, показали, что под влиянием факторов риска (курение, нарушения жирового обмена, старение) в постмитотических клетках в условиях окислительного стресса, избыточного накопления липофусцина, снижения активности фаголизосомальной системы, митохондриальных нарушений [11, 14] трансмембранный белок-предшественник β -амилоида — *APP*, в норме присутствующий в мембранных структурах многих клеток, включая нейроны головного мозга, сетчатки и клетки пигментного эпителия сетчатки, подвергается последовательному воздействию β - и γ -секретаз. Это приводит к внутримембранному отщеплению от *APP* полипептидов β -амилоида с длиной цепи 42 (β -амилоид 42) и 40 (β -амилоид 40) аминокислотных остатков. Именно β -амилоид 42 и β -амилоид 40 склонны к образованию олигомеров и протофибрилл как внутри клеток, так и внеклеточно в виде сенильных бляшек и друз, включающих фибриллярные формы амилоидогенного белка β -амилоида [16, 60, 61]. Очевидно, что существует общность и содружественность патологических процессов, возникающих в ткани мозга и структурах гематоретинального барьера дна глаза при БА и ВМД.

Таким образом, развитие глаза и головного мозга из одного эмбрионального зачатка, анатомо-физиологическая общность и особенности микроциркуляции создают предпосылки для возникновения в глазу и головном мозге при БА содружественных процессов. Несомненным, на наш взгляд, является наличие общих этиопатогенетических и морфологических проявлений БА и ВМД, что дает право задать вопрос: не является ли ВМД проявлением БА?

По очевидным причинам, полное офтальмологическое обследование пациента, анализ его офтальмологического статуса в состоянии дать информацию, помогающую заподозрить БА. Нацеленность врача-офтальмолога на зрительные проявления БА может помочь поставить правильный диагноз в доклинической или на начальной стадии заболевания, что, несомненно, необходимо для раннего начала лечения и максимального облегчения жизни данной группы больных и их родственников. Глубокое изучение структурных элементов заднего отдела глаза, и прежде всего сетчатки, у больных с БА является

перспективной попыткой найти биомаркеры, которые могут быть потенциально использованы для неинвазивной диагностики и мониторинга пациентов с болезнью Альцгеймера, а также исследования механизмов возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Алпатов С.А., Шуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
2. Власенко А.Г., Морис Д.К., Минтон М.А., Иллариош-кин С.Н. Доклиническая стадия болезни Альцгеймера // Неврол. журн. 2012. № 2. С. 39–44.
3. Воробьева А.А., Васильев А.В. Болезнь Альцгеймера // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 11. С. 801–804.
4. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) // В кн.: Нейродегенеративные болезни и старение / Под ред. И.А. Завалишина и др. М.: ААА, 2001. С. 9–79.
5. Гистология, эмбриология, цитология: Учеб. для вузов / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юрьевой. М.: Гэотар-Медиа, 2012.
6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Неврология: Национальное рук. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
7. Егоров Е.А., Романенко И.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации // Офтальмология. 2009. Т. 6. № 1. С. 42–46.
8. Еричев В.П., Понюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера // Глаукома (журн. НИИ глазных болезней РАМН). 2013. № 1. С. 5–10.
9. Еричев В.П., Туманов В.П., Понюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // Глаукома (журн. НИИ глазных болезней РАМН). 2012. № 1. С. 62–68.
10. Ермаков Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // Клин. офтальмол. 2007. № 8(3). С. 125–128.
11. Ермилов В.В., Нестерова А.А., Махонина О.В. Возрастная макулярная дегенерация и нейродегенеративные заболевания (клинико-морфологические и патогенетические параллели) // Клин. геронтол. 2013. Т. 19. № 11–12. С. 36–44.
12. Ермилов В.В., Тюренков И.Н., Нестерова А.А., Загребин В.Л. Болезнь Альцгеймера и геронтоофтальмологические заболевания в аспекте амилоидогенеза // Арх. пат. 2013. № 2. С. 37–42.
13. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Лагутина Ю.М. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации // Клин. офтальмол. 2006. № 7. С. 99–102.
14. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения // Успехи биол. химии. 2005. Т. 45. С. 173–204.
15. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1998.
16. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О. и др. Протеинопатии — формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков // Молекул. биол. 2012. Т. 46. № 3. С. 402–415.
17. Яхно Н.Н., Преображенская И. С. Лечение нейродегенеративных деменций // Консилиум. 2004. Т. 6. № 12. С. 935–943.
18. Al-Hussaini H., Schneiders M., Lundh P., Jeffery G. Drusen are associated with local and distant disruptions to human retinal pigment epithelium cells // Exp. Eye Res. 2009. Vol. 88. P. 610–612.
19. Armstrong R.A. Alzheimer's disease and the eye // J. Ophthalmol. 2009. № 2. P.103–111.
20. Baker D.R., Mendez M.F., Townsend J.C. et al. Optometric management of patients with Alzheimer's disease // J. Amer. Optom. Ass. 1997. Vol. 68(8). P. 483–494.
21. Berisha F., Fekete G.T., Trempe C.L. et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. Vol. 48(5). P. 2285–2289.
22. Boxer A.L., Garbutt S., Seeley W.W. et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2012. Vol. 69(4). P. 509–517.
23. Crabb J.W., Miyagi M., Gu X. et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 14682–14687.
24. Danesh-Meyer H.V., Birch H., Ku J.Y.F. et al. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging // Neurology. 2006. Vol. 67(10). P. 1852–1854.
25. Ermilov V., Makhonina O. The role of retinal pigment epithelium cells in amyloidogenesis of senile local eye amyloidosis with age-related macular degeneration // 23rd European Congress of Pathology. 27 August–1 September 2011. Helsinki // Virchow's Arch. 2011. Vol. 459 (Suppl. 1). S1-S329. P. 190.
26. Fernández G., Laubrock J., Mandolesi P. et al. Registering eye movements during reading in Alzheimer's disease: difficulties in predicting upcoming words // J. clin. Exp. Neuropsychol. 2014. Apr. Vol. 36(3). P. 302–316.
27. Fotiou D.F., Stergiou V., Tsiptsios D. et al. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry // Int. J. Psychophysiol. 2009. Vol. 73(2). P. 143–149.
28. Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., Hageman G.S. Age-related macular degeneration — emerging pathogenetic and therapeutic concepts // Ann. Med. 2006. Vol. 38. P. 450–471.
29. Grünberger J., Prause W., Frottier P. et al. The pupillary response test as a method to differentiate various types of dementia // Neuropsychiatr. 2009. Vol. 23(1). P. 52–57.
30. Guo L., Duggan J., Cordeiro M.F. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration // Curr. Alzheimer Res. 2010. Vol. 7(1). P. 3–14.
31. Ikram M.K., Cheung C.Y., Wong T.Y., Chen C.P. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2012. Vol. 83(9). P. 917–922.
32. Isas J.M., Luitl V., Johnson L.V. et al. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. Vol. 51(3). P. 1304–1310.
33. Iseri P.K., Altinas O., Tokay T., Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease // J. Neuroophthalmol. 2006. Vol. 26(1). P. 18–24.
34. Kinnunen K., Petrovski G., Moe M.C. et al. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration // Acta Ophthalmol. 2012. Vol. 90(4). P. 299–309.
35. Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Stefanova N.A. et al. Association of AMD-like retinopathy development with an Alzheimer's disease metabolic pathway in OXYS rats // Biogerontology. 2013. Vol. 14. P. 753–762.
36. Krasodomska K., Lubiński W., Potemkowski A., Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease // Doc Ophthalmol. 2010. Vol. 121(2). P. 111–121.
37. Kromer R., Serbecic N., Hausner L. et al. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease // Front Neurol. 2013. Vol. 4. P. 203.

38. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Cataract may be a non-memory feature of Alzheimer's disease in older people // *Europ. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 29(6). P. 405–409.
39. Leruez S., Annweiler C., Etcharry-Bouyx F. et al. [Alzheimer's disease and visual impairment] [Article in French] // *J. franç. Ophtalmol.* 2012. Vol. 35. P. 308–311.
40. Li M., Chen L., Lee D.H.S. et al. The role of intracellular amyloid β in Alzheimer's disease // *Progr. Neurobiol.* 2007. Vol. 83. P. 131–139.
41. London A., Benhar I., Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. Vol. 20. P. 2012–2027.
42. Lu Y., Li Z., Zhang X. et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 480(1). P. 69–72.
43. Luibl V., Isas J.M., Kaye R. et al. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers // *J. clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 378–385.
44. Ning A., Cui J., To E. et al. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49(11). P. 5136–5143.
45. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease // *Prog. Retin. Eye Res.* 2011. Vol. 30(4). P. 217–238.
46. Pache M., Smeets C.H.W., Gasio P.F. et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease // *Age Ageing.* 2003. Vol. 32(4). P. 422–426.
47. Parnell M., Guo L., Abdi M., Cordeiro M.F. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012. Vol. 39. P. 187–204.
48. Peltch A., Hemraj A., Garcia A., Munoz D. P. Saccade deficits in amnesic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease // *Europ. J. Neurosci.* 2014. Vol. 39(11). P. 2000–2013.
49. Porter G., Leonards U., Wilcock G. et al. New insights into feature and conjunction search: II. Evidence from Alzheimer's disease // *Cortex.* 2010. Vol. 46(5). P. 637–649.
50. Rizzo M., Anderson S.W., Dawson J., Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer's disease // *Neuropsychologia.* 2000. Vol. 38(8). P. 1157–1169.
51. Sartucci F., Borghetti D., Bocci T. et al. Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials // *Brain Res. Bull.* 2010. Vol. 82(3–4). P. 169–176.
52. Sivak J.M. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. Vol. 54. P. 871–880.
53. Skovronsky D.M., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications // *Ann. Rev. Pathol.* 2006. Vol. 1. P. 151–170.
54. Stover K.R., Brown R.E. Age-related changes in visual acuity, learning and memory in the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease // *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 231. P. 75–85.
55. Trick G.L. Visual dysfunction in normotensive glaucoma // *Doc. Ophthalmol.* 1993. Vol. 85. № 2. P. 125–135.
56. Valenti D.A. Alzheimer's disease: screening biomarkers using frequency doubling technology visual field // *ISRN Neurol.* 2013. doi: 10.1155/2013/989583.
57. Virgil Alfaro III Dr. et al. Age-related macular degeneration. Williams & Wilkins, 2006. P. 550.
58. Wang R., Sweeney D., Gandy S.E., Sisodia S.S. The profile of soluble amyloid beta protein in cultured cell media. Detection and quantification of amyloid beta protein and variants by immunoprecipitation-mass spectrometry // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 31894–31902.
59. Zhang C. Alzheimer's disease-related amyloidopathy in visual impairment // *J. Addict. Res. Ther.* 2012. S5. Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6105.S5-005>. Accessed 31 August
60. Zhang H., Ma Q., Zhang Y.W., Xu H. Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein // *J. Neurochem.* 2012. Vol. 120. P. 9–21.
61. Zhang X., Song W. The role of APP and BACE1 trafficking in APP processing and amyloid- β generation // *Alzheimers Res. Ther.* 2013. Vol. 5(5). P. 46.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 42–47

A. A. Nesterova, V. V. Ermilov

IS AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION A MANIFESTATION OF ALZHEIMER'S DISEASE?

Volgograd State Medical University, 1 pl. Pavshikh bortsov, Volgograd 400151;

e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru

The review conducts clinical morphological and pathogenetic parallels between Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. The common embryology, anatomy and physiology of the brain and eye create the preconditions for the emergence of the friendly processes, including pathological aggregation of β -amyloid and neurodegeneration. Based upon the data the authors justify the need for a thorough ophthalmic status study in the daily practice of an ophthalmologist. According to the authors this is promising for the early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease.

Key words: age-related macular degeneration, Alzheimer's disease, β -amyloid, ophthalmologic status

И. Б. Соколова¹, С. В. Анисимов^{2,3}, М. В. Пузанов², И. В. Сергеев¹, Д. П. Дворецкий¹

СТАРЕНИЕ МИКРОСОСУДИСТОЙ СЕТИ, ОБРАЗОВАВШЕЙСЯ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК*

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

² Институт молекулярной биологии и генетики Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³ Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4

С помощью телевизионной установки для прижизненного исследования микроциркуляции в головном мозгу было выявлено, что интрацеребральная трансплантация мезенхимных стволовых клеток крысам в возрасте 12 мес приводила к значительному увеличению (примерно в 1,5 раза) плотности микрососудистой сети пиальной оболочки и усилению констрикторных реакций пиальных артериол при аппликации норадреналина на поверхность мозга. Плотность микрососудистой сети и реактивность пиальных артериол полностью сохранялись по мере старения животных до 22–24 мес.

Ключевые слова: интрацеребральная трансплантация, мезенхимные стволовые клетки, плотность микрососудистой сети, реактивность артериол

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) являются одним из наиболее мощных стимуляторов ангиогенеза, известных в настоящее время. Доказано, что введение МСК стимулирует ангиогенез в ишемизированных зонах ткани головного мозга после ишемического инсульта или травмы [5–9]. В ранее представленных работах мы показали, что интрацеребральная трансплантация МСК активирует ангио- и артериогенез в пиальной оболочке коры головного мозга интактных животных разного возраста [1–3]. Однако вопрос о том, как долго сохраняется вновь образованная микрососудистая сеть и как изменяется реактивность артериол с течением времени, остается практически не исследованным.

Цель работы — выявление изменений в структуре и реактивности микрососудистой сети, образовавшейся в пиальной оболочке коры головного мозга после интрацеребральной трансплантации МСК, по мере старения животных от возраста 12 мес до 22–24 мес.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии *Wistar–Kyoto* в возрасте 22–24 мес ($n=39$). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Выделение МСК из костного мозга сингенных крыс, их культивирование и фенотипирование *in vitro* проводили в Институте молекулярной биологии и генетики Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, как подробно описано нами ранее [4]. МСК на пассажах 2–3 были предоставлены для дальнейших физиологических экспериментов в лабораторию физиологии кровообращения Института физиологии им. И. П. Павлова в рамках совместной научной работы. Для представленного экспериментального исследования было сформировано четыре группы животных (таблица).

Крыс наркотизировали зоветилом (20 мг/кг, «Virbac», Франция) интраперитонеально. В теменной области черепа поочередно над правым или левым полушарием с помощью бормашин выверливали отверстие диаметром 1 мм, не повреждая твердую мозговую оболочку. Инсулиновым шприцом производили инъекции в кору головного мозга на глубину не более 2 мм суспензии МСК (200 тыс. клеток в 20 мкл питательной среды α -МЕМ) или 20 мкл чистой α -МЕМ. После этого кожу на голове животного ушивали.

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

Характеристика экспериментальных животных

Группа	Возраст, мес	Воздействие
1-я, n=10	12	Без воздействия (интактные)
2-я, n=11	12	Интрацеребральная трансплантация МСК (за 3 нед до исследования микрососудистой сети)
3-я, n=10	22–24	Без воздействия (интактные)
4-я, n=8	24	Интрацеребральная трансплантация МСК в возрасте 12 мес (за 1 год до исследования микрососудистой сети)

Визуализацию и мониторинг микрососудистой сети проводили через 3 нед и через 1 год после интрацеребральной трансплантации. Во всех случаях у наркотизированных животных удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым позволяя визуализировать пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой 37 °С. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37 °С; среднее АД у животных составляло 105–120 мм рт. ст.

Животных помещали под объектив телевизионной установки (с общим ув. 40), с помощью которой исследовали плотность микрососудистого русла пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга у животных из всех экспериментальных групп. При общем ув. системы 160 исследовали изменения диаметров пиальных артериол при аппликации на поверхность мозга норадреналина (NA) или ацетилхолина (ACh). Концентрация применяемых растворов составляла 10^{-6} М, температура 37 °С.

Используя компьютерную программу Photo M (автор А. Черниговский), на статических изображениях подсчитывали число артериол, прореагировавших на воздействие констрикцией, дилатацией или не изменивших диаметр, а также измеряли изменение диаметра микрососудов. При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень достоверности различий $p \leq 0,05$. В представленной работе данные по плотности микрососудистой сети и реактивности артериол приведены только для пиальной оболочки сенсомоторной коры контралатерального полушария.

Результаты и обсуждение

Интрацеребральная трансплантация МСК животным в возрасте 12 мес приводила к значительной активации ангио- и артериогенеза в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга уже через 3 нед (рис. 1). Плотность всей микрососудистой сети в данной области контралатерального

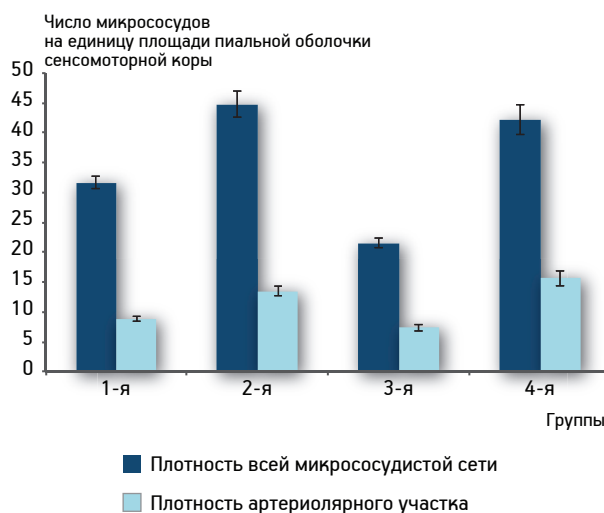


Рис. 1. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры контралатерального полушария головного мозга крыс.

1-я группа — интактные животные в возрасте 12 мес;
 2-я — животные в возрасте 12 мес через 3 нед после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток;
 3-я — интактные животные в возрасте 22–24 мес;
 4-я — животные в возрасте 22–24 мес через 1 год после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток

полушария увеличилась в среднем в 1,4 раза, а артериолярного участка — в среднем в 1,5 раза по сравнению с интактными животными. По мере старения животных (от 12 мес до 24 мес) плотность микрососудистой сети пиальной оболочки понизилась примерно в 1,5 раза, а число артериол на единицу площади уменьшилось в среднем в 1,2 раза (см. рис. 1). Но в 4-й группе животных, которым в возрасте 12 мес была проведена интрацеребральная трансплантация МСК, к 24 мес плотность микрососудистой сети пиальной оболочки практически не изменилась и была примерно такой же, как и у животных 2-й группы (крысы в возрасте 12 мес, которым интрацеребральная трансплантация МСК была проведена за 3 нед до исследования). Следовательно, при старении крыс от 12 до 24 мес образовавшиеся после интрацеребральной трансплантации МСК микрососуды не деградировали. На рис. 2 представлены оригинальные

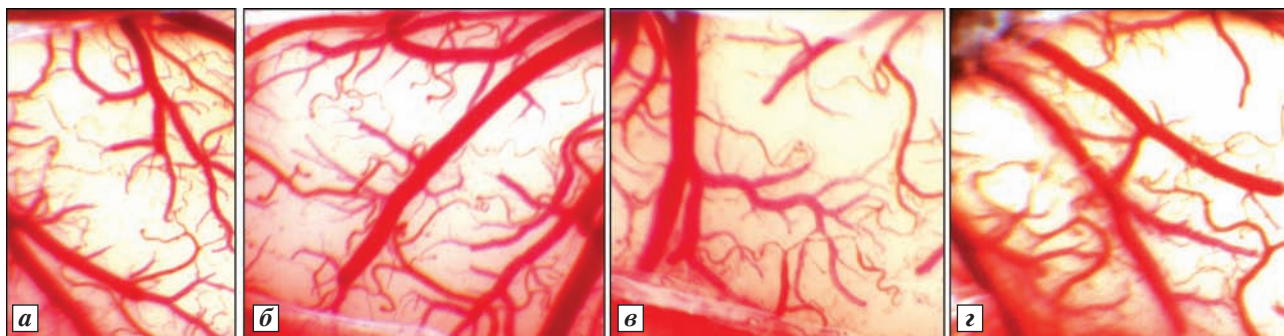


Рис. 2. Оригинальные изображения микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры контралатерального полушария головного мозга крыс.

а — интактные животные в возрасте 12 мес; б — животные в возрасте 12 мес через 3 нед после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток; в — интактные животные в возрасте 22–24 мес; г — животные в возрасте 22–24 мес через 1 год после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток

изображения микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры контралатерального полушария головного мозга крыс всех исследованных групп.

Помимо плотности микрососудистой сети, одним из важнейших параметров микроциркуляции является способность артериол головного мозга изменять свой диаметр при воздействии на них вазоконстрикторами и вазодилататорами.

По мере старения животных от 12 мес (1-я группа) до 22–24 мес (3-я группа) способность пиальных артериол к констрикции при воздействии на поверхность мозга *NA* практически не

изменилась (рис. 3). Интрацеребральная трансплантация МСК крысам в возрасте 12 мес через 3 нед привела к увеличению числа артериол (примерно в 1,6 раза), ответивших на аппликацию *NA* уменьшением диаметра, и к уменьшению числа артериол с парадоксальной реакцией (дилатацией) в среднем в 2,2 раза. Дальнейшее старение микрососудистой сети, образовавшейся после введения МСК, привело к увеличению числа артериол с прямой реакцией на *NA* в 1,8–2 раза по сравнению с интактными животными в возрасте 12 мес и 22–24 мес и примерно в 1,3 раза по сравнению с животными 2-й группы. Соответственно, умень-

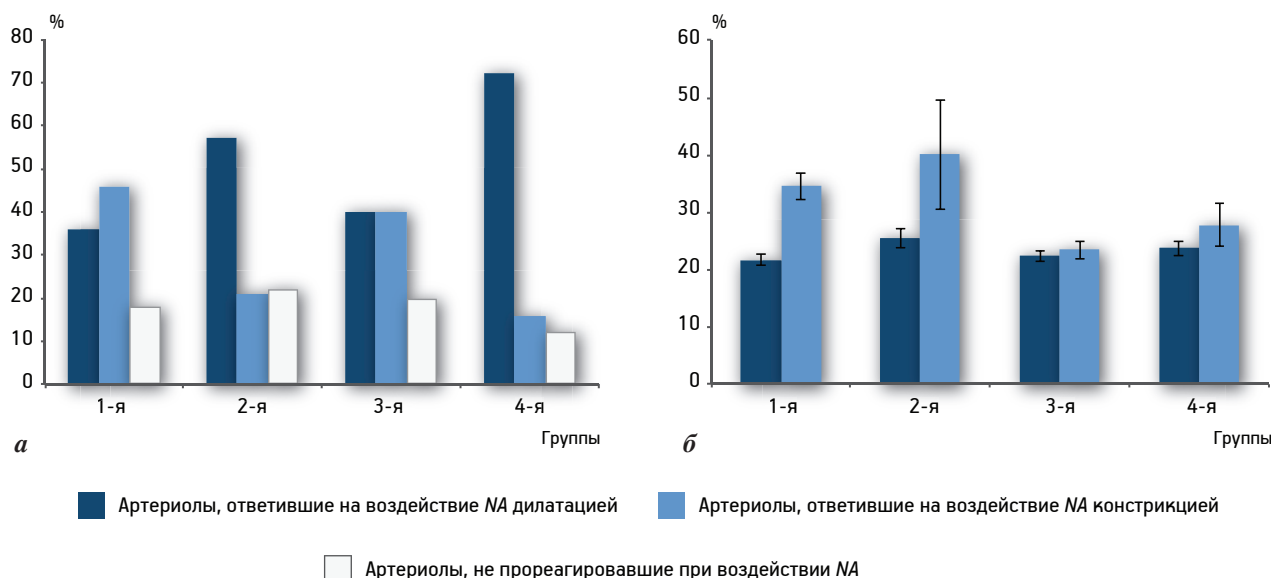


Рис. 3. Изменение реактивности пиальных артериол сенсомоторной коры головного мозга крыс под воздействием норадrenalина (*NA*).

а — процентное соотношение пиальных артериол, прореагировавших различным образом на воздействие *NA*;
 б — изменение диаметра пиальных артериол, прореагировавших различным образом на воздействие *NA* ($p \leq 0,05$);
 1-я группа — интактные животные в возрасте 12 мес; 2-я — животные в возрасте 12 мес через 3 нед после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток; 3-я — интактные животные в возрасте 22–24 мес; 4-я — животные в возрасте 22–24 мес через 1 год после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток

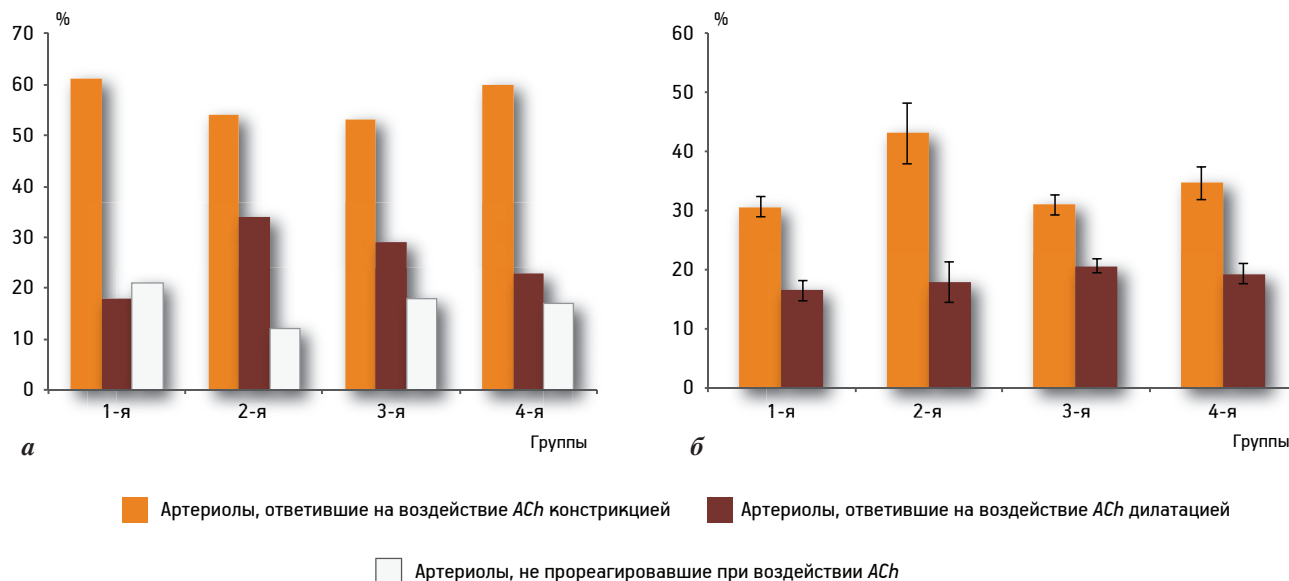


Рис. 4. Изменение реактивности пиальных артериол сенсомоторной коры головного мозга крыс под воздействием ацетилхолина (ACh).

а — процентное соотношение пиальных артериол, прореагировавших различным образом на воздействие ACh; б — степень изменения диаметра пиальных артериол (%), прореагировавших различным образом на воздействие ACh ($p \leq 0,05$): 1-я группа — интактные животные в возрасте 12 мес; 2-я — животные в возрасте 12 мес через 3 нед после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток; 3-я — интактные животные в возрасте 22–24 мес; 4-я — животные в возрасте 22–24 мес через 1 год после интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток

шилось число артериол с парадоксальной реакцией (см. рис. 3, а). Достоверных различий между разными группами в степени изменения диаметров пиальных артериол мы не наблюдали (см. рис. 3, б).

На рис. 4 представлено изменение реактивности пиальных артериол у экспериментальных животных при аппликации на пиальную оболочку ACh. Через 3 нед после трансплантации МСК животным в возрасте 12 мес (2-я группа) число дилатирующих артериол практически не изменилось по сравнению с интактными крысами той же возрастной категории (1-я группа), см. рис. 4, а. При этом примерно в 1,8 раза возросло число пиальных артериол, ответивших на воздействие ACh констрикцией за счет уменьшения числа не реагирующих на воздействие сосудов. Степень расширения артериол у животных 2-й группы была в среднем в 1,4 раза больше, чем в 1-й группе (см. рис. 4, б). Через 1 год после интрацеребральной трансплантации МСК (4-я группа) число артериол, реагирующих на ACh дилатацией, констрикцией или не реагирующих на воздействие, практически не изменилось по сравнению со 2-й группой (см. рис. 4, а). Через 3 нед после интрацеребральной трансплантации МСК степень расширения пиальных артериол при воздействии на поверхность мозга ACh увеличилась примерно в 1,4 раза (см. рис. 3, б). Но по мере старения микрососудистой сети дилатация

артериол при прямой реакции на ACh уменьшилась примерно в 1,5 раза (см. рис. 4, б) по сравнению со 2-й группой и стала примерно такой же, как у интактных животных.

Как видно из представленных выше результатов, старение нативной микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс приводило к значительному уменьшению плотности микрососудов и практически не сказывалось на реактивности пиальных артериол.

Заключение

Интрацеребральная трансплантация мезенхимных стволовых клеток крысам в середине жизни (в возрасте 12 мес) привела к заметному увеличению плотности микрососудистой сети пиальной оболочки и усилению констрикторных реакций пиальных артериол, не изменив их дилататорных свойств. Плотность микрососудистой сети и реактивность пиальных артериол сохранялись в течение года после трансплантации. По мере старения животных не происходило старения микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга, сформировавшейся после введения мезенхимных стволовых клеток. Таким образом, интрацеребральная трансплантация последних позволила

значительно улучшить микроциркуляцию в головном мозгу старых крыс.

Литература

1. Дворецкий Д.П., Соколова И.Б., Сергеев И.В., Билибина А.А. Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс // Рос. физиол. журн. 2012. Т. 98. № 4. С. 525–534.
2. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Билибина А.А., Дворецкий Д.П. Артериогенез в пиальной оболочке коры головного мозга крыс после интрацеребрального введения мезенхимальных стволовых клеток // Бюл. exper. биол. мед. 2012. № 8. С. 136–139.
3. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Билибина А.А. и др. Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на микроциркуляцию в пиальной оболочке коры головного мозга крыс // Клеточные технол. в биол. и мед. 2013. № 1. С. 16–21.
4. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Гилерович Е.Г. и др. Эффективность применения интрацеребральной транс-

плантации мезенхимных стволовых клеток для коррекции возрастных изменений микроциркуляции в головном мозге крыс // Цитология. Т. 56. № 4. С. 273–282.

5. Guo F., Lv S., Lou Y. et al. Dje marrow stromal cells enhance the angiogenesis in ischaemic cortex after stroke: involvement of notch signaling // Cell Biol. Int. 2012. Vol. 36. № 11. P. 997–1004.

6. Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Alvarez-Grech J. et al. Functional recovery after hematic administration of allogenic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats // Neuroscience. 2011. № 175. P. 394–405.

7. Mahmood A., Lu D., Choop M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain // Neurosurg. 2004. Vol. 55. № 5. P. 1185–1192.

8. Mitkari B., Nitzsche F., Kerkela E. et al. Human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells produce efficient localization in the brain and enhanced angiogenesis after intra-arterial delivery in rats with cerebral ischemia, but this is not translated to behavioral recovery // Behav. Brain Res. 2014. № 259. P. 50–59.

9. Mora-Lee S., Sirerol-Piquer M., Gutierrez-Perez M. et al. Therapeutic effects of hMAPC and h MSC transplantation after stroke in mice // PLOS ONE. 2012. Vol. 7. № 8. P. 1–11.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 48–52

I. B. Sokolova¹, S. V. Anisimov^{2,3}, M. V. Puzanov², I. V. Sergeev¹, D. P. Dvoretzky¹

THE AGING OF MICROVASCULAR NETWORK FORMED IN CORTEX FOLLOWING INTRACEREBRAL TRANSPLANTATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS

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

² Federal V.A. Almazov Medical Research Center, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341;

³ Institute of Cytology, RAS, 4 Tikhoretski pr., St. Petersburg 194064

Using a TV device to study microcirculation in brain we found that intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells to 12-months old rats led to a significant increase (circa 1,5-fold times) of microvascular density in pia tissue and to increased constriction reactions of pia arterioles in response to noradrenalin application on a brain surface. Both microvascular density and pia arterioles reactivity was completely preserved in aging until 22–24 months.

Key words: intracerebral transplantation, mesenchymal stem cells, microvascular density, reactivity arterioles

В. Н. Манских¹, О. С. Ганчарова¹, Е. А. Новиков², Е. Ю. Кондратюк², В. П. Скулачев¹,
М. П. Мошкин³

СПЕКТР СПОНТАННЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У СЛЕПУШОНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННОГО АНТИОКСИДАНТА SkQ1

¹ Институт митоинженерии МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991 Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ 1, стр. 73;
e-mail: manskikh@mail.ru; ² Институт систематики и экологии животных СО РАН, 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 11;

³ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10

Обыкновенная слепушонка (*Ellobius talpinus* (Pallas), *Rodentia*) представляет интерес для цитогенетики, экологии и геронтологии, особенно в связи с наличием у нее некоторых общих свойств с долгоживущим грызуном — голым землекопом. В настоящей работе нами было установлено, что обыкновенная слепушонка характеризуется весьма специфичным набором опухолевой и неопухолевой патологии, отличным от такового у голого землекопа, лабораторных мышей, крыс и хомячков. По частоте встречаемости опухолей (9% от исследованной популяции и 16% — по отношению к животным, дожившим до возраста появления первой опухоли) и их минимальному латентному периоду (549 дней) можно заключить, что слепушонка относительно устойчива к развитию спонтанных новообразований по сравнению с лабораторными грызунами (мышами, крысами и хомячками). Наиболее частыми у обыкновенной слепушонки оказались гепатоцеллюлярные опухоли печени. Из неопухолевой патологии чаще всего встречаются пневмония и другие локализованные и генерализованные гнойно-септические заболевания, возбудителем которых служит бескапсульный грамположительный стрептококк, причем инфекционные поражения часто сопровождаются изменениями, которые могут имитировать неоплазию (лейкемоидные реакции и «воспалительные псевдоопухоли»). При этом выраженный половой диморфизм в спектре патологических изменений обнаружен не был. В данной работе было также показано, что митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1, увеличивающий продолжительность жизни обыкновенной слепушонки, не оказывает достоверного влияния на относительную частоту разных форм встречающихся у нее патологических процессов.

Ключевые слова: обыкновенная слепушонка, спонтанные возрастные патологические изменения, SkQ1

Обыкновенная слепушонка (*Ellobius talpinus*, Pallas) представляет собой вид грызунов с боль-

шим количеством адаптаций к подземному образу жизни [4]. Благодаря этому, а также в связи с наличием ряда сходств с аномально долгоживущим грызуном — голым землекопом (*Heterocephalus glaber*, Ruppell) и особенностей кариотипа, обыкновенная слепушонка является объектом экологических, цитогенетических и геронтологических исследований [4, 7, 9, 12]. Однако спектр спонтанной патологии (в том числе и опухолевой) у этого грызуна до сих пор остается неизученным, что затрудняет сравнение его с оппозитным видом — голым землекопом, спектр спонтанных поражений у которого недавно стал известен [8]. Изучение спектра спонтанных патологий может быть актуальным не только для сравнительной геронтологии и онкологии, но и в плане поиска новых модельных объектов для экспериментального изучения болезни человека и животных [3].

Данных о влиянии геропротекторов на продолжительность жизни обыкновенной слепушонки почти нет, за исключением одной публикации [7], в которой показано, что митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 (геропротекторные и фармакологические эффекты которого изучены исключительно полно [1, 6, 7, 13, 14]) достоверно сдвигает кривую продолжительности жизни этих грызунов вправо. Естественный вопрос о том, связано ли увеличение продолжительности жизни животных с редукцией частоты какого-то типа патологических процессов, в указанной работе решен не был.

Учитывая все сказанное, мы в настоящей работе поставили себе цель восполнить недостаток информации о спонтанных патоморфологических изменениях, возникающих в тканях и органах у обыкновенной слепушонки (в том числе установить

частоту и латентный период развития опухолей), а также решить вопрос, связано ли увеличение продолжительности жизни этих грызунов под влиянием *SkQ1* с изменением относительной частоты патологии какого-либо определенного типа.

Материалы и методы

В эксперименте использованы обыкновенные слепушонки (*Ellobius talpinus*), отловленные в Искитимском районе Новосибирской области. Животных (самок и самцов, массой 45–50 г) содержали в конвенциональном виварии ИСиЭЖ СО РАН группами («семьями») по 3–5 особей в условиях, близких к естественным. В частности, световой и температурный режимы меняли в соответствии с их сезонными ритмами (апрель–ноябрь: 15–20 °С, 16 ч освещение, 8 ч темнота; ноябрь–апрель: 10–15 °С, 24 ч темнота). В качестве пищи предлагали морковь (*ad libitum*) и гранулы мышинового корма (производство ООО «Лабораторснаб») из расчета 2 гранулы на особь в день. Из отловленных в природе животных и родившихся в виварии их потомков были случайным образом сформированы экспериментальная и контрольная группы. Опытная группа получала с пищей (гранулами) *SkQ1* из расчета 50 нмоль/кг в сут. Контрольная группа получала пищу без препарата. Все зверьки жили до их естественной гибели. Возраст животных, рожденных в природе, определяли *post mortem* по длине корня второго моляра, сравнивая его с калибровочными данными [2]. Полученные в данном эксперименте результаты, касающиеся продолжительности жизни обыкновенной слепушонки в условиях вивария и влияние на нее *SkQ1*, были опубликованы нами ранее [7]. Все манипуляции проводили с соблюдением этических правил работы с лабораторными животными.

Трупы павших животных без признаков выраженного аутолиза подвергали некропсии. Всего было исследовано 96 погибших животных (табл. 1). Для гистологического исследования

в каждом случае забирали и фиксировали в 10 % формалине на фосфатном буфере ($pH=7,4$) сердце, легкие, печень, почки, селезенку, гонады, патологические объемные образования и все органы, в которых выявляли макроскопически видимые поражения. Образцы, содержащие костную ткань, декальцинировали в 14 % растворе ЭДТА. После этого кусочки органов подвергали дегидратации в семи порциях изопропанола (99,7 %) и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, и в отдельных случаях — по Ван-Гизону, Маллори, Массону, Гимзе, Браше, Граму–Вейгерту, Цилю–Нильсену, ШИК, ализариновым красным, импрегнировали серебром по Вартин–Старри, фон Косса и Футу. Патологические изменения верифицировали согласно критериям, известным в общей патологии [5], и по аналогии с изменениями, описанными у лабораторных грызунов [10, 11, 15]. Статистический анализ выполняли с помощью критерия χ^2 (достоверными считали различия при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Опухоли и опухолеподобные реакции. Суммарно опухоли были найдены у девяти исследованных животных из 96 (9%). По отношению к животным, дожившим до возраста появления первой опухоли (549-й день), частота новообразований составила 16%. Таким образом, частота неоплазм у обыкновенной слепушонки в 3–4 раза меньше, чем у аутбредных лабораторных мышей (но сопоставима с частотой опухолей у домашних мышей по сообщениям старых авторов [3]), а срок появления первой опухоли приблизительно в полтора раза больше [6]. Следовательно, в отличие от экологически и морфологически похожего голого землекопа (у которого достоверные неоплазмы пока неизвестны [8]), у слепушонки наличие спонтанных новообразований можно считать вполне установленным. Как видно из табл. 2, в наших наблюдениях пол не оказывает достоверного влия-

Таблица 1

Возрастная и половая структура изученного материала, абс. число (%)

Возраст	Самки (контрольная группа), n=25	Самки (<i>SkQ1</i>), n=21	Самцы (контрольная группа), n=24	Самцы (<i>SkQ1</i>), n=26
До 1 года	3 (12)	0	3 (13)	6 (23)
1–2 года	17 (68)	15 (71)	16 (66)	15 (57)
2–3 года	3 (12)	2 (10)	5 (21)	3 (12)
Более 3 лет	2 (8)	4 (19)	0	2 (8)

Частота встречаемости животных с разными вариантами патологических изменений среди самок и самцов обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus*, Pallas) контрольных и опытных групп, абс. число (%)

Патологические изменения	Самки (контрольная группа), n=25	Самки (SkQ1), n=21	Самцы (контрольная группа), n=24	Самцы (SkQ1), n=26
Аномалии развития органов	2 (8)	3 (14)	3 (13)	3 (12)
Опухоли	2 (8)	3 (14)	2 (8)	2 (8)
Лейкемоидные реакции	4 (16)	6 (29)	6 (25)	4 (15)
Септикопиемия	2 (8)	2 (10)	5 (21)	4 (15)
Пневмония	8 (32)	3 (14)	10 (42)	11 (42)
Абсцессы мягких тканей, внутренних органов и другие локализованные гнойно-воспалительные поражения	3 (12)	0	2 (8)	2 (8)
Продуктивные воспалительные поражения	5 (20)	4 (19)	6 (25)	4 (15)
Цестодозы	2 (8)	2 (10)	0	3 (12)
Кардиомиопатии	1 (4)	0	1 (4)	2 (8)
Тромбозы, инфаркты внутренних органов (кроме связанных с сепсисом) и постинфарктные рубцовые изменения	2 (8)	2 (10)	1 (4)	3 (12)
Дистрофические изменения паренхиматозных клеток печени и почек неясной этиологии	5 (20)	7 (33)	4 (17)	1 (4)
Минеральные депозиты и очаги оксификации тканей и органов	3 (12)	1 (5)	2 (8)	1 (4)
Прочие изменения	–	Изменения в почках по типу обструктивной уропатии (у 1 животного)	Фокусы «альтерации» в печени и дилатация отдельных канальцев в почке (у 1 животного), холестериновые депозиты в легких (у 1 животного)	–
Гибель от травм и других случайных причин без специфических изменений во внутренних органах	4 (16)	3 (14)	3 (13)	4 (15)

ния на общую частоту неоплазм; различий между группами, получавшими и не получавшими SkQ1, также обнаружить не удалось.

Гистологический спектр опухолей у обыкновенной слепушонки сильно отличался от спектра новообразований, обычно наблюдаемого у лабораторных мышей большинства линий (рис. 1, а–к). Из девяти неоплазм три были доброкачественными гепатоаденомами (в одном случае было установлено наличие множества очагов эритропоэза в опухолевой ткани), 1 — аденомой легкого, 1 — кортикальной аденомой надпочечника (построенной из атипичных светлых клеток нормального размера и резко гипертрофированных темных клеток), 1 — типичной гепатоцеллюлярной карциномой, 1 — анапластической феохромоцитомой, пора-

жившей мозговое вещество надпочечника, 1 — гемангиосаркомой селезенки (резко увеличенный орган представлял собой мешок, заполненный кровью и сгустками, с тяжами фибробластоподобных полиморфных клеток; опухолевый характер изменений был установлен благодаря множественным метастазам аналогичного строения в легких), 1 — очень своеобразной карциносаркомой, развившейся в промежности (желтоватая опухоль размерами 20×15×15 мм костной твердости; гистологически — участки, построенные по типу фибросаркомы и хондросаркомы с эктопическим остеогенезом и аденоидными эпителиальными структурами; многочисленные метастазы разнообразного строения в печени, легких, по брюшине и в селезенке).

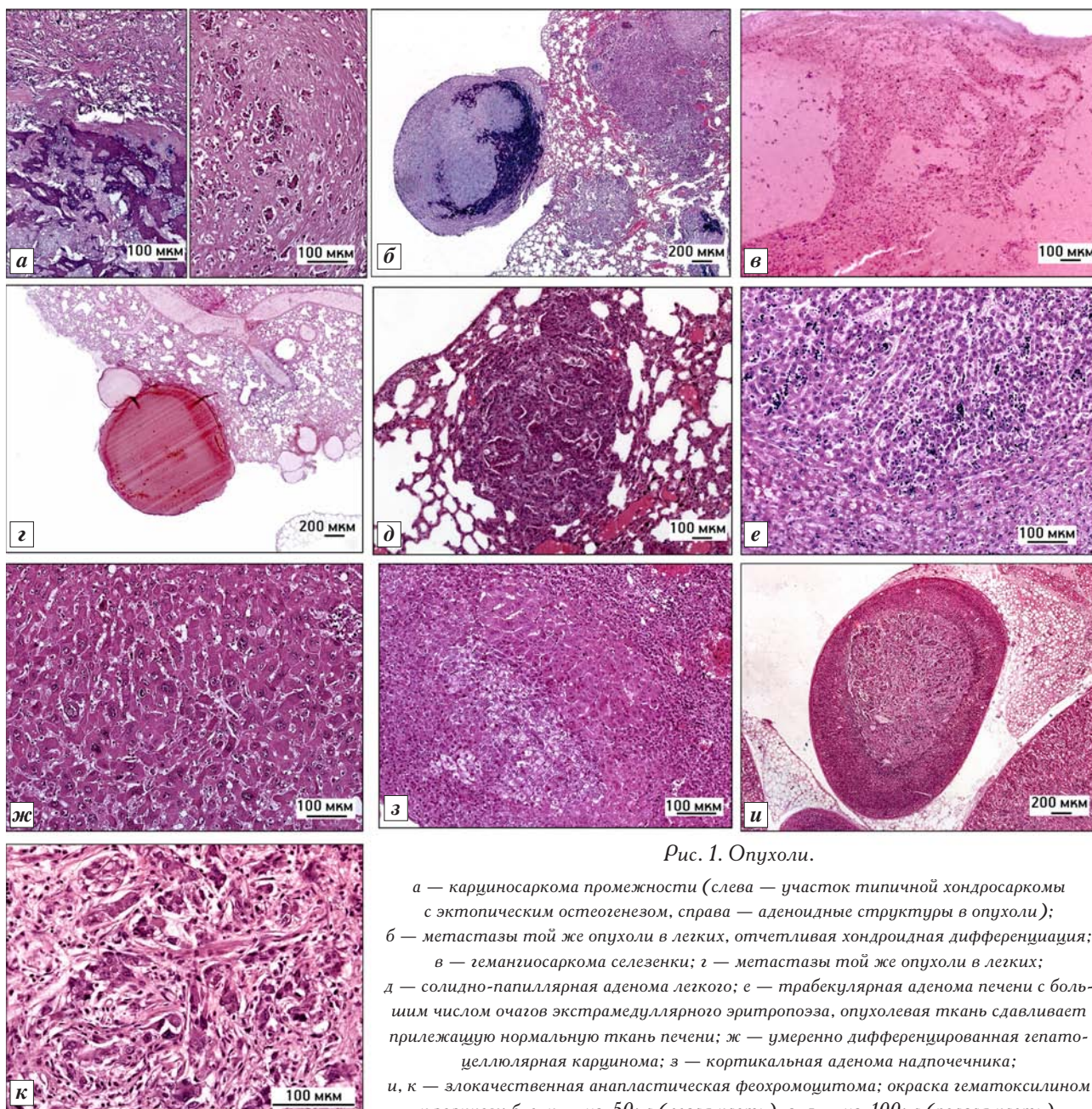


Рис. 1. Опухоли.

а — карциносаркома промежности (слева — участок типичной хондросаркомы с эктопическим остеогенезом, справа — аденоидные структуры в опухоли); б — метастазы той же опухоли в легких, отчетливая хондроидная дифференциация; в — гемангиосаркома селезенки; г — метастазы той же опухоли в легких; д — солидно-папиллярная аденома легкого; е — трабекулярная аденома печени с большим числом очагов экстрамедуллярного эритропоэза, опухолевая ткань сдавливает прилежащую нормальную ткань печени; ж — умеренно дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома; з — кортикальная аденома надпочечника; и, к — злокачественная анапластическая феохромоцитома; окраска гематоксилином и эозином; б, г, и — ув. 50; а (левая часть), в, д — ув. 100; а (правая часть), е, ж, з — ув. 200; к — ув. 400

Помимо истинных опухолей, у обыкновенной слепушонки были отмечены пролиферативные и инфильтративные процессы, которые очень сильно напоминали новообразования и представляли значительные дифференциально-диагностические трудности. Во-первых, это лейкомоидные реакции, при которых в крови сердца и крупных сосудов наблюдали большое число незрелых гемопоэтических клеток, аналогичные клетки замещают собой большую часть красной и белой пульпы селезенки и образуют обширные инфильтраты в портальных трактах и под капсулой почки (рис. 2, и, к). Как

видно из данных табл. 2, такие явления были найдены во всех группах у 15—29% животных, причем частота лейкомоидных реакций достоверно не отличалась ни в одной из исследованных групп (во всех случаях $p < 0,05$). Морфологически такие картины могут создать впечатление лейкоза, однако ассоциация, в подавляющем большинстве случаев, с инфекционными поражениями, отсутствие замещения опухолевыми клетками значительных зон паренхимы в печени и почках (что обычно при лейкозах у мышей), наконец, наличие мегакариоцитов в инфильтратах и очагов экстрамедулляр-

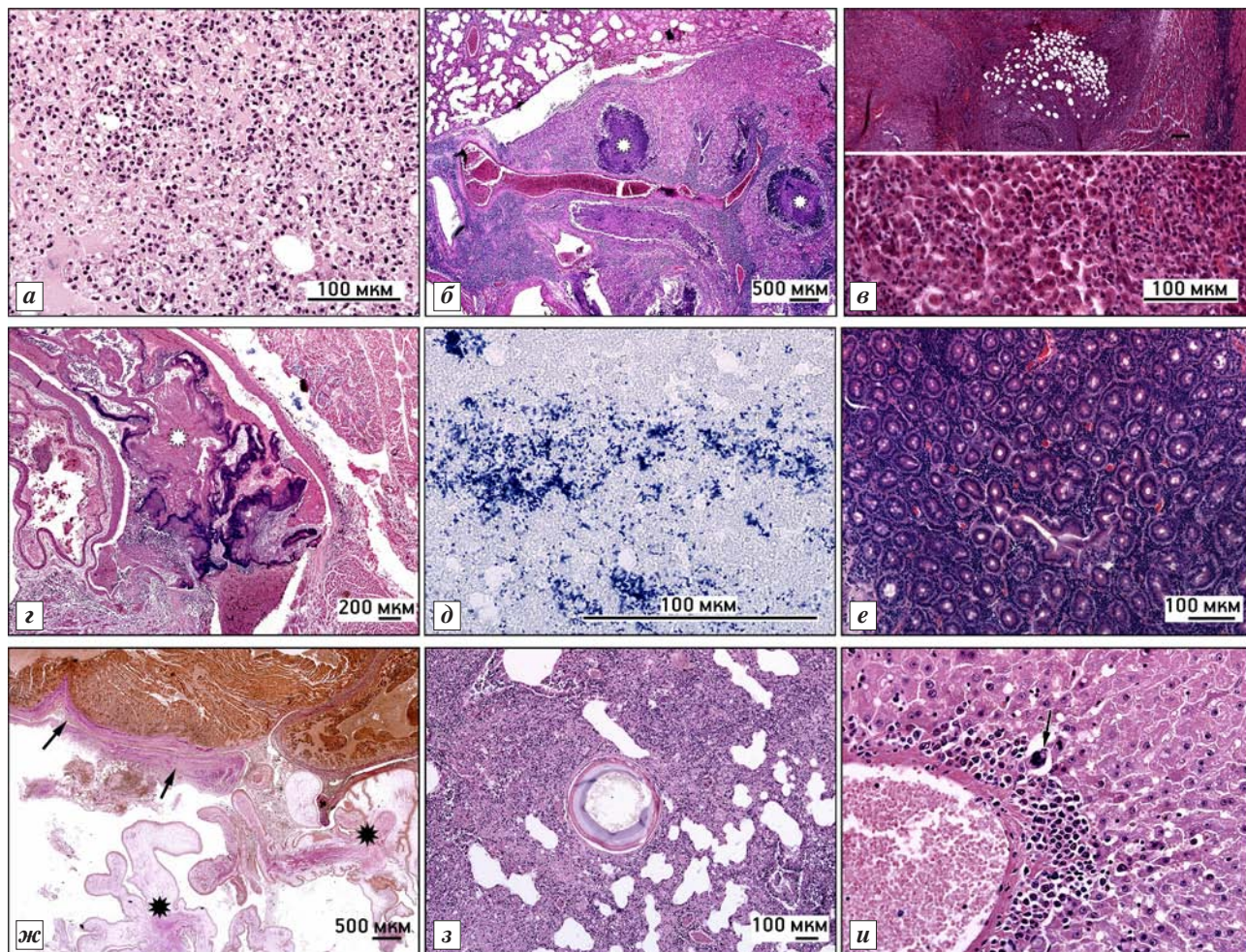


Рис. 2. Инфекционные и инвазивные поражения.

а — серозно-лейкоцитарная пневмония; б — долевая абсцедирующая пневмония (множественные абсцессы легкого, звездочки); в — гнойно-гранулематозная «псевдоопухоль» мягких тканей конечности (верхняя половина рисунка — общий вид инфильтрированных тканей (дермы, мышц и жировой клетчатки), нижняя половина — клеточный состав инфильтрата, представленный плазмócитами, полиморфными макрофагами и нейтрофилами); г — массивный обтурирующий инфицированный тромб (звездочка) в устье аорты при сепсисе, темные массы — скопления бактерий; д — многочисленные бактерии типа грамположительных стрептококков в пораженной ткани легкого; е — интерстициальный лимфоцитарный энтерит в тонкой кишке; ж — цистода грудной полости, адгезированная к перикарду (звездочки), явления перикардиального и эпикардиального фиброза (стрелки); з — инкапсулированный цистицерк в легком; и — экстрамедуллярный гемопоэз (бласты и мегакариоцит (стрелка) в портальном тракте печени (лейкемоидная реакция) при сепсисе; к — массивный инфильтрат из бластных клеток под капсулой в воротах почки (экстрамедуллярный гемопоэз, лейкомоидная реакция) при сепсисе; а—г, е, з—к — окраска гематоксилином и эозином; д — окраска по Граму—Вейгерту; ж — окраска по Ван-Гизону; ж, б — ув. 25; в (верхняя половина), г — ув. 50; з — ув. 100; е, к — ув. 200; а, в (нижняя половина), и — ув. 400; д — ув. 1000

ного гемопоэза в печени и под капсулой почек у части животных без каких-либо других изменений позволяют провести дифференциальную диагностику. Необычно широкая даже для грызунов распространенность и частота экстрамедуллярного гемопоэза у обыкновенной слепушонки, по видимому, может указывать на нее как на удобный объект для изучения этой реакции.

Во-вторых, на опухоли очень похожи хронические воспалительные процессы в мягких тканях и средостении (см. рис. 2, в). Это объемные образования, вызывающие утолщения элементов конечностей и других частей тела (или плотно спаянные с сердцем и легкими), часто изъязвляющиеся, на поверхности и на разрезе создающие полное впечатление злокачественного новообразования.

Гистологически выявляется обширный плотный инфильтрат из фибробластов, характерных макрофагов с крупными ядрами (часто 2–5 ядер), бластов и плазматических клеток. Клетки разных типов часто образуют изолированные скопления, а весь очаг выглядит как сложная цитологическая мозаика. Проникновение клеток инфильтрата по интерстициальным прослойкам создает впечатление неопластической инвазии. Однако значительная примесь нейтрофилов, очаги хронического абсцедирования, а также нередко находимые колонии бактерий позволяют довольно определенно установить воспалительную, а не опухолевую природу процесса («воспалительные псевдоопухоли»).

Инфекции и инвазии. Как видно из данных табл. 2, наиболее частой патологией (как и причиной смерти) почти во всех группах животных служило воспалительное поражение легких — пневмония. Относительно мало последняя встречалась в группе самок, получавших *SkQ1*, однако по сравнению с контрольной группой это различие не оказалось достоверным ($p < 0,05$). Пневмония носила характер либо серозно-лейкоцитарной, с явлениями выраженного альвеолярного отека (см. рис. 2, а), либо абсцедирующей (см. рис. 2, б), часто с вовлечением других органов средостения (плевриты и перикардиты) и генерализацией с развитием септикопиемии. В последнем случае наблюдали крупные инфицированные тромбы в сердце и крупных сосудах (см. рис. 2, г), очаги некрозов в печени, почках, селезенке и обширные метастатические абсцессы в почках, печени, миокарде, костном мозге, мягких тканях, коже и кишечной стенке. Как правило, септикопиемия сопровождалась описанными выше изменениями в крови и органах по типу лейкомоидной реакции. Септикопиемию встречали несколько чаще у самцов, чем самок, однако это различие было недостоверным ($p < 0,05$); *SkQ1* также не оказал достоверного влияния на частоту септикопиемии у самок и самцов ($p < 0,05$).

Локализованные абсцессы мягких тканей и внутренних органов (кроме легких) встречались реже, чем случаи пневмонии и септикопиемии. Они были отмечены с приблизительно одинаковой частотой во всех группах, кроме самок, получавших *SkQ1*, где такие случаи не встретились. Особенностью гнойно-воспалительных поражений у слепушонки (как локализованных, так и при генерализованной инфекции) служит образование по периферии очага обширного инфильтрата из макрофагов и плазматических клеток с большим числом бластов, так

что все образование даже может имитировать гемопоэтическую опухоль (см. выше).

Имеются основания полагать, что все случаи гнойно-воспалительных поражений, независимо от их формы и локализации, имеют одну и ту же этиологию. По крайней мере, в срезах, окрашенных для выявления микроорганизмов, во всех случаях выявляли грамположительные стрептококки (см. рис. 2, д), не имеющие заметной капсулы и приобретающие дополнительный цвет при окраске по Цилю—Нильсену. Располагались эти бактерии, в основном, внеклеточно (часто в центре абсцессов или зон некроза), но встречались и в цитоплазме лейкоцитов и макрофагов. Других микроорганизмов в пораженных тканях при всех вариантах обработки срезов (по Граму—Вейгерту, Цилю—Нильсену, Гимзе, ШИК, Вартин—Старри) никогда не наблюдали.

Кроме септических поражений, у части животных были отмечены интерстициальные продуктивные инфильтраты в печени, легких, тонкой кишке, состоящие, в основном, из лимфоцитов, иногда очень выраженные (см. рис. 2, е). Различий между группами животных по частоте этих поражений найдено не было (см. табл. 2). Этиология их осталась неясной, так как даже при применении ряда специальных окрасок никаких микроорганизмов обнаружить не удалось.

Гельминтная инвазия была представлена цистицерками в легких (см. рис. 2, з), зрелыми цестодами в грудной полости (с адгезией к перикарду и явлениями фиброза эпикарда и перикарда), см. рис. 2, ж, и одним случаем огромной, напоминающей опухоль, многокамерной финны в брюшной полости. Цестоды были найдены примерно с одинаковой частотой во всех группах, кроме контрольных самцов, где они не были обнаружены.

Кроме гельминтов, у исследованных слепушонок в толстой кишке встречались многочисленные жгутиковые простейшие, похожие на аналогичные организмы у конвенциональных мышей. Патологического значения эти находки, судя по интактной кишечной стенке, по-видимому, не имеют.

Прочие поражения. Аномалии строения органов (рис. 3, а—в, д) в виде однокамерных, выстланных однослойным эпителием серозных кист в почках, деформации и аномальной васкуляризации трикуспидального клапана, пелиозных кист селезенки, аневризмы правого желудочка и дистопии псевдомногослойного эпителия на почечной капсу-

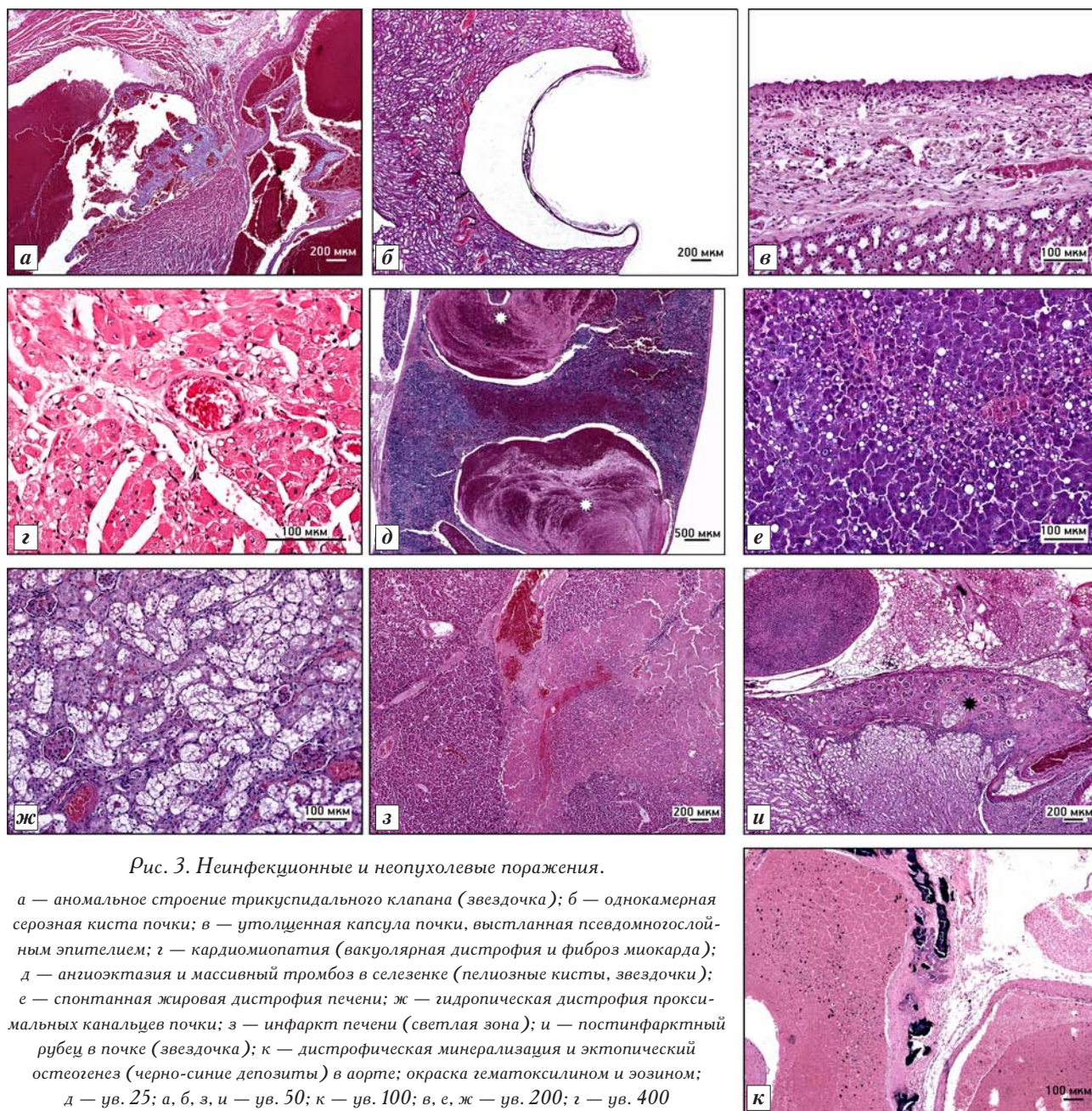


Рис. 3. Неинфекционные и неопухолевые поражения.

а — аномальное строение трикуспидального клапана (звездочка); б — однокамерная серозная киста почки; в — утолщенная капсула почки, выстланная псевдомногослойным эпителием; г — кардиомиопатия (вакуолярная дистрофия и фиброз миокарда); д — ангиоэктазия и массивный тромбоз в селезенке (пелиозные кисты, звездочки); е — спонтанная жировая дистрофия печени; ж — гидропическая дистрофия проксимальных канальцев почки; з — инфаркт печени (светлая зона); и — постинфарктный рубец в почке (звездочка); к — дистрофическая минерализация и эктопический остеогенез (черно-синие депозиты) в аорте; окраска гематоксилином и эозином; д — ув. 25; а, б, з, и — ув. 50; к — ув. 100; в, е, ж — ув. 200; г — ув. 400

ле встречались с почти одинаковой суммарной частотой во всех группах ($p < 0,05$).

Кардиомиопатию, похожую на аналогичную патологию у мышей и крыс (вакуолярную дистрофию и фиброз миокарда), в виде единичных случаев отмечали во всех группах, кроме самок, получавших *SkQ1*, где это заболевание не встретилось. У небольшой части животных наблюдали явления острых спонтанных (не связанных с сепсисом) тромбозов с развитием типичных инфарктов (некрозов) в печени, матке и почках (см. рис. 3, з), а также характерные постинфарктные рубцы в этих органах (см. рис. 3, и). Частота данных поражений между разными группами достоверно не различалась ($p < 0,05$).

Дистрофические изменения гепатоцитов (жировая дистрофия — см. рис. 3, е) и клеток проксимальных канальцев почек (жировая и гидропическая дистрофия — см. рис. 3, ж) встречались достаточно часто (см. табл. 2), достоверных различий между самцами и самками, а также между опытными и контрольными группами обнаружено не было ($p < 0,05$). Этиология этих поражений не ясна. В части случаев вакуолярные дистрофические изменения наблюдали одновременно как в почках, так и в печени, и вся картина очень напоминала ту, которая характерна для кетоацидоза, лактатацидоза или Рейе-подобного синдрома у мышей [11].

Минеральные депозиты имеют вид характерных аморфных масс, окрашивающихся гематокси-

лином, ализариновым красным и серебром по фон Косса (фосфат кальция). Они бывают в интерстиции почек, в скелетной мускулатуре, в коже, миокарде предсердий, старых фиброзных рубцах, в легких и особенно часто — в стенках крупных артерий (см. рис. 3, к). Обычно такие депозиты имеются сразу в нескольких органах у одного и того же животного, что указывает на них как на маркер системных нарушений минерального обмена. Часто по периферии очагов минерализации виден эктопический остеогенез. Интенсивность и частота минерализации тканей у обыкновенной слепушонки никогда не достигали такой степени, какая описана у голого землекопа, у которого этот тип патологии занимает одно из ведущих мест [8]. Количество животных с минеральными депозитами было невелико (см. табл. 2) и достоверно не различалось в зависимости от группы. Как казуистику, можно назвать также единичные случаи изменений в почках по типу обструктивной уропатии с дилатацией всей системы канальцев и мочевого пространства клубочков, холестериновые депозиты в каудальных отделах легких и очажки «альтерации» гепатоцитов, имеющие измененные тинкториальные свойства (гиперэозинофилия цитоплазмы клеток); подобные изменения хорошо известны у мышей [10]. Некоторое количество исследованных животных (порядка 13–16 % в каждой группе) не имело никаких патогистологических изменений; гибель их была связана с травмами (роды, агрессия) и другими случайными причинами. Наконец, при исследовании были отмечены также возрастные изменения в виде атрофии сперматогенного эпителия семенников (начинающейся с редукции количества зрелых форм) и атрофии селезенки, аналогичной таковой у мышей [10]. Оба эти явления отмечены у животных в возрасте 3 лет и старше.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе нами было установлено, что обыкновенная слепушонка характеризуется весьма специфичным набором опухолевой и неопухолевой патологии, отличным от такового у голого землекопа, лабораторных мышей, хомячков и крыс. По частоте встречаемости опухолей и их латентному периоду можно заключить, что слепушонка относительно устойчива к развитию спонтанных новообразований по сравнению с лабораторными грызунами (мышами, крысами и хомячками). При этом выраженный половой диморфизм в спектре патологических изменений

обнаружен не был. В данной работе было также показано, что митохондриально-направленный антиоксидант *SkQ1*, увеличивающий продолжительность жизни обыкновенной слепушонки, не оказывает достоверного влияния на относительную частоту разных форм встречающихся у нее патологических процессов.

Литература

1. Аникин И.В., Попович И.Г., Тындык М.Л. и др. Действие производного пластохинона *SkQ1* на канцерогенез в мягких тканях, индуцированный бенз(а)пиреном // *Вопр. онкол.* 2013. Т. 59. № 1. С. 89–93.
2. Евдокимов Н.Г. Популяционная экология обыкновенной слепушонки. Екатеринбург: Изд-во «Екатеринбург», 2001.
3. Манских В.Н. Очерки эволюционной онкологии. Томск: СибГМУ, 2004.
4. Новиков Е.А. Экономия ресурсов как основа адаптации обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus: Rodentia*) к подземному образу жизни // *Журн. общ. биол.* 2007. Т. 68. № 4. С. 268–277.
5. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1995.
6. Юрова М.Н., Забежинский М.А., Пискунова Т.С. и др. Влияние митохондриального антиоксиданта *SkQ1* на старение, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей трех линий // *Успехи геронтол.* 2010. Т. 23. № 3. С. 430–441.
7. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S. et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant *SkQ1* on lifespan of rodents // *Aging (Albany)*. 2011. Vol. 3. P. 1110–1119.
8. Delaney M.A., Nagy L., Kinsel M.J., Treuting P.M. Spontaneous histologic lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population // *Vet. Pathol.* 2013. Vol. 50. P. 607–621.
9. Gileva E.A., Bol'shakov V.N., Yal'kovskaya L.E., Sineva N.V. Chromosomal instability and cranial asymmetry in the mole-vole *Ellobius talpinus Pallas*, 1770 polymorphic for coat coloration // *Dokl. Biol. Sci.* 2006. Vol. 410. P. 403–406.
10. Maronpot R.R. Pathology of the Mouse. Vienna, Ill: Cache River Press, 1999.
11. Percy D.H., Barthold S.W. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. Ames: Iowa State University Press, 2007.
12. Romanenko S.A., Sitnikova N.A., Serdukova N.A. et al. Chromosomal evolution of Arvicolinae (Cricetidae, Rodentia). II. The genome homology of two mole voles (genus *Ellobius*), the field vole and golden hamster revealed by comparative chromosome painting // *Chromosome Res.* 2007. Vol. 15. № 7. P. 891–897.
13. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1787. P. 437–461.
14. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N. et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies // *Curr. Drug Targets.* 2011. Vol. 12. P. 800–826.
15. Tucker M.J. Diseases of the Wistar Rat. London: Taylor&Francis, 1997.

V.N. Manskikh¹, O.S. Gancharova¹, E.A. Novikov², E. Yu. Kondratyuk², V.P. Skulachev¹,
M.P. Moshkin³

**SPECTRUM OF SPONTANEOUS PATHOLOGICAL CHANGES IN MOLE-VOLES
AND THE EFFECT OF MITOCHONDRIA-TARGETED ANTIOXIDANT SkQ1 ON IT**

¹ Institute of Mitoengineering of M.V. Lomonosov Moscow State University, bld. 73, Leninskie Gory, Moscow 119991; e-mail: manskikh@mail.ru; ² Institute of Systematics and Ecology of Animals, Novosibirsk 630091;

³ Institute of Cytology and Genetics, 10 pr. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090

The mole vole (*Ellobius talpinus* (Pallas), *Rodentia*) is the object of interest for cytogenetics, ecology and gerontology research, peculiarly because of partial similarity of this animal to the unique long-living rodent, mole rat. In this work, the mole vole has been found to have very specific spectrum of tumors and non-tumor pathologies which vastly differs from pathological lesions spectrum in mole rat, laboratory mouse, rat and hamster. Mole voles had relatively small tumor incidence (9% totally in the observed population and 16% in animals dead after the achievement of the first tumor development age) and long minimal span of tumor latency (549 days) that is why this species could be categorized as cancer-resistant in compare to laboratory rodents (mice, rats, hamsters). The most common tumors in mole voles were hepatocellular neoplasms. Main non-tumor lesions were pneumonias and other septic and purulent diseases. Non-encapsulated, Gram-positive streptococci have been elucidated to be sole etiological agents in lesioned tissues. It is very important that septic and purulent diseases in mole voles commonly induced the neoplasia-like lesions (leukemoid reaction and «inflammatory pseudotumors»). Sex differences in pathological spectrum and incidences were not found. At last, it has been established that mitochondria-targeted antioxidant *SkQ1* (which prolonged mole vole life span) did not significantly influence on spectrum and incidences of pathologies in mole voles.

Key words: mole vole, spontaneous age-related pathological changes, *SkQ1*

В. Н. Мещанинов^{1,2}, Е. Л. Ткаченко¹, С. В. Жарков^{1,2}, И. В. Гаврилов^{1,2}, Ю. Е. Катывева¹

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ НА ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРБИДНЫМИ И ПСИХООРГАНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СТАДИИ РЕМИССИИ

¹ Институт медицинских клеточных технологий, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; ² Уральский государственный медицинский университет, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: mv-02@yandex.ru

Проведена оценка клеточно-метаболической составляющей геропротекторного механизма действия коротких синтетических трипептидов Везугена и Пинеалона для коррекции биологического возраста у 32 человек 41–83 лет (18 мужчин, 12 женщин), имеющих хронические полиморбидные и психоорганические нарушения ЦНС в стадии ремиссии. Биохимическими, электрофизиологическими, морфологическими методами под контролем исследования биологического возраста показано, что препараты «Пинеалон» и «Везуген» обладают значительным анаболическим эффектом. Они улучшают деятельность ЦНС и других жизненно важных органов, что приводит к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, более выраженному у Везугена. В то же время, у них обнаружена некоторая прооксидантная активность по показателю хемолуминесценции и признаки торможения гемопозза, судя по снижению содержания в крови маркеров CD34+ положительных гемопозитических полипотентных клеток, которые, по-видимому, не включаются в данные адаптивные реакции. Везуген и Пинеалон не влияют на степень конденсации хроматина. Это на ядерно-генетическом уровне свидетельствует о безопасности их применения, но требует дальнейшего изучения явления высокотехнологичными методами. Пептиды Везуген и Пинеалон могут быть рекомендованы для применения в гериатрической практике как геропротекторы анаболического нейротекторного неантиоксидантного типа для замедления темпов старения у пациентов с психоорганическим синдромом сосудистого и/или травматического генеза.

Ключевые слова: пептиды, Везуген, Пинеалон, темп старения, клетка, метаболизм, психоорганический синдром, полиморбидность

Одним из перспективных направлений в геропротекторных исследованиях является изучение механизма действия коротких пептидов на разных уровнях организации организма. Работы по их исследованию начались более 35 лет назад, сейчас имеются многочисленные доказательства их

эффективности, что свидетельствует о дальнейших крупных перспективах развития этого направления [6–8, 10].

Механизм действия коротких пептидов нацелен на увеличение экспрессии генома. Показано, что пептиды, состоящие из 2–4 аминокислот, способны комплементарно присоединяться к ДНК живой клетки, благодаря чему происходит снижение температуры плавления с +69,5 °С до +28 °С, расхождение двух цепей молекулы ДНК [7]. Благодаря этому цепи ДНК становятся доступны для РНК-полимеразы, что, в свою очередь, вызывает репликацию м-РНК и дальнейшую экспрессию определенных белков, которые необходимы для жизнедеятельности клетки. Это лежит в основе анаболического эффекта коротких пептидов и может быть использовано с геропротекторной целью, так как в целом в организме при старении многие виды анаболизма, в том числе белкового, снижаются [5, 6].

Принципиальной отличительной особенностью линии созданных пептидов является изначальная адресная ориентированность в отношении отдельных видов клеток или органов [7, 8]. Первоначально они выделялись из органов и клеток-мишеней (цитомаксы), теперь они синтезируются (цитогены). Цитогены обладают высокой избирательностью действия, эффективны в очень малых дозах, легко выводятся из организма и, как правило, не вызывают отрицательных побочных эффектов [2, 5, 9, 10].

Пептидные биорегуляторы хорошо зарекомендовали себя как эффективные средства профилактики и терапии различных возрастных патологических состояний, например в офтальмологии для лечения возрастных заболеваний сетчатки глаза [9].

Геропротекторная терапия особенно актуальна при патологии ЦНС, так как снижение пластичности функционирования головного мозга снижает защитные свойства системы витаукта организма и приводит к ускоренному старению. По частоте возрастных заболеваний ЦНС, сосудистая патология, среди прочих, стоит на первом месте. Основной причиной стойких когнитивных расстройств при сосудистой патологии головного мозга является гибель нейронов, связанная с нарушением кровоснабжения нервной ткани. Другой распространенной патологией головного мозга является травматическое поражение нервной ткани, приводящее к значительным нейрометаболическим и регуляторным нарушениям в ЦНС. Сочетание сосудистых и травматических патологий приводит к снижению жизненных функций и, в конечном итоге, к ускоренному старению [2, 6, 10].

Для воздействия на катапластические и катаболические проявления в головном мозге при вышеописанных патологиях препаратами выбора могут стать цитогены: Везуген ($H-Lys-Glu-Asp-OH$) — пептидный комплекс, способствующий ревазуляризации нервной ткани и нормализации функционального состояния сосудов головного мозга, и Пинеалон ($H-Glu-Asp-Arg-OH$) — пептидный комплекс, тропный к нейронам, улучшающий метаболические процессы в нервной ткани.

Ранее в литературе были описаны геропротекторные свойства коротких пептидов Везугена и Пинеалона *in vitro* или в эксперименте на лабораторных животных [5]. Так, в эксперименте на клеточной культуре мезенхимных стволовых клеток, выделенной из липоаспирата, полученного из абдоминальной жировой ткани человека, Везуген на 5-е сутки в 2 раза увеличивал число стволовых клеток. В то же время, Пинеалон в аналогичных условиях уменьшал их число в 1,6 раза. Вероятно, по мнению авторов, трипептид Пинеалон образует стабильный комплекс с промоторной зоной одного из генов, ответственных за пролиферацию мезенхимных стволовых клеток, ингибируя его, тогда как трипептид Везуген оказывает обратное действие [4].

Проллиферативный эффект Везугена тропен к нейроэндокринной системе. В эксперименте на органотипических культурах клеток органов нейроиммуноэндокринной системы животных установлено, что Везуген стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз, усиливает процессы клеточного обновления (снижение апоптоза по маркеру $\rho 53$, усиление пролиферации по маркеру $Ki-67$) в

эпифизе, причем в культурах, полученных от старых животных, этот эффект выражен сильнее, чем в «молодых» [10].

На другой модели ускоренного старения — гипоксии — показаны антигипоксические свойства пептидов, которые наиболее выражены у Пинеалона. Отчетливая протекторная способность последнего, направленная на увеличение устойчивости нейронов головного мозга животных к гипоксическому стрессу, имеет сложную природу. Она основана не столько на подавлении активных форм кислорода в клетках в ответ на стрессорное воздействие, сколько на повышении активности антиоксидантных ферментов (СОД и глутатионпероксидазы) и ограничении эксайтотоксического действия *N*-метил-*D*-аспартата (*NMDA*) [3]. В условиях гипоксии не только проявляются защитные свойства Пинеалона, но также усиливаются его нейрорегуляторные функции в виде возрастания содержания адренергических медиаторов: в коре больших полушарий — диоксифенилаланина и дофамина, в стволовых структурах — адреналина, а также норадреналина у животных [2].

При этом механизмы геропротекторного действия коротких пептидов могут быть опосредованы активацией клеточно-метаболических адаптивных состояний и, в частности, оптимизацией метаболических реакций и динамики стволовых полипотентных клеток ткани, на основе которых формируется во многом качество и продолжительность жизни. Однако эта важная для практической и теоретической геронтологической науки тема остается в литературе неразработанной.

Цель работы — оценка возможности клеточно-метаболической составляющей геропротекторного механизма действия коротких синтетических трипептидов Везугена и Пинеалона для коррекции биологического возраста у пациентов с психоорганическим синдромом.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 32 человека 41–83 лет (18 мужчин, 12 женщин), имеющих хроническую полиморбидную патологию в стадии ремиссии. Критерии включения в исследование: наличие в клиническом диагнозе в качестве ведущей органической патологии головного мозга изолированного или сочетанного генеза (травматического и сосудистого), с умеренными когнитивными нарушениями, с сопутствующими 6–7 хроническими соматическими и психоневрологическими

патологиями в стадии стойкой ремиссии. Критерии исключения: наличие во время обследования и/или в анамнезе менее чем за последние 12 мес острых, подострых состояний по любым нозологическим формам, травм, массивных оперативных вмешательств, обострений хронической патологии, установленных активных форм опухолевого роста, явлений выраженной недостаточности соматических органов или систем, использования наркоза. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета, все испытуемые подписывали информированное согласие.

В качестве геропротективной терапии использовали препараты «Везуген» и «Пинеалон» (ООО «ХБО» при РАН, «Фирма Вита»). Исследуемые были разделены на две группы: 15 человек принимали Везуген, 17 — Пинеалон по стандартной схеме — 1 капсула (0,2 г) 2 раза в день во время еды 20 дней. Контрольными группами в обоих случаях служили пациенты той же возрастной группы, постоянно находившиеся в том же ЛПУ для планового обследования и не получавшие каких-либо фармакологических или нефармакологических средств лечения, референсные значения исследуемых показателей имели у них стабильную динамику.

До и после прохождения курса проводили диагностические исследования. Определяли биологический возраст по функциональным показателям (всего 15 показателей) по методике «BIOAGE Polinom» [1]. Для регистрации общей метаболической ситуации организма пациентов под действием Пинеалона и Везугена, исследовали кровь на содержание основных биохимических маркеров на биохимическом иммуноферментном анализаторе («Chem Well 2910 Combi», «Awareness Technology», США) с помощью реактивов «Spin-react» (Испания). Для оценки возможности реализации цитопротекторных эффектов изучаемых препаратов определяли содержание гемопоэтических стволовых полипотентных клеток по маркеру CD34+ методом одноцветной проточной цитометрии на приборе «FACS Canto II» («Becton & Dickinson» (BD), США) [11].

Для регистрации возможности цито- и нуклеотоксичности производили оценку соотношения эухроматина/гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия гистохимическими методами с помощью окрашивания препаратов клеток ацеторсеином. Подсчёт производили вручную при ув. 400 без использования иммерсии с помощью

светового микроскопа («MC 300TFXS Mikros», «Micros», Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с применением программного комплекса Stata 6.0 (Stata Corporation, США) на персональном компьютере в операционной системе Microsoft Windows XP Home Edition.

Результаты и обсуждение

Установлено, что оба препарата обладают анаболическими свойствами (табл. 1). Стимуляция синтеза белка является основным биохимическим эффектом после применения пептидов, и она более выражена у Пинеалона, что выражалось в достоверном повышении как общего белка, так и всех фракций белков плазмы крови (общий белок, г/л — 4,8 %, $p < 0,05$; альбумин, г/л — 3,2 %, $p < 0,05$; глобулины, г/л — 8,5 %, $p < 0,05$). Наблюдаемое повышение уровней ЛПОНП (41,8 %, $p < 0,001$) и триглицеридов (79,6 %, $p < 0,001$) при воздействии Пинеалоном может свидетельствовать о возможной транзиторной активации обменных процессов в печени, что мы не склонны на фоне общей позитивной метаболической ситуации в организме рассматривать как негативное побочное воздействие препарата, хотя на это, безусловно, следует обратить внимание и, по возможности, в отдельных случаях в качестве корректоров использовать гипополипидемические препараты. При применении Везугена у пациентов наблюдали снижение уровня АСТ (КФ 2—6.1.1) (–14,9 %, $p < 0,001$), что свидетельствует о повышении стойкости клеточных мембран. Также произошло незначительное повышение уровня хемолуминесценции плазмы крови (9 %, $p < 0,05$), указывая на присутствие некоторых прооксидантных свойств Везугена в пределах референсных значений, что было замечено ранее и в других работах [3]. С нашей точки зрения, это может оказывать ингибирующий эффект на клеточную пролиферацию стволовых клеток.

Таким образом, метаболическая ситуация в периферической крови у пациентов, принимавших курс Пинеалона, характеризовалась белковым и парциальным липидным анаболизмом, а также гиполактацидемией, что в этих условиях, скорее всего, свидетельствовало об активации аэробного катаболизма и могло способствовать энергообеспечению синтетических процессов. О метаболической картине крови у пациентов после приема Везугена с уверенностью мы можем утверждать лишь о со-

Изменение биохимических показателей плазмы крови у пациентов под влиянием пептидных препаратов

Показатель	Везуген			Пинеалон		
	до лечения	после лечения	отличие, %	до лечения	после лечения	отличие, %
Триглицериды, ммоль/л	1,26±0,09	1,08±0,06	-14	1,27±0,09	2,28±0,27	+79,6, $p<0,001$
ЛПОНП, ммоль/л	0,57±0,04	0,49±0,03	-14	0,58±0,04	0,82±0,07	+41,8, $p<0,001$
Общий белок, г/л	67,6±1,1	67,8±0,6	+0,3	67,2±1	70,4±0,9	+4,8, $p<0,05$
Альбумин, г/л	46,2±1	45,8±0,5	-0,7	46,9±0,6	48,4±0,4	+3,2, $p<0,05$
Глобулины, г/л	21,4±0,7	22±0,5	+2,4	20,3±0,6	22±0,6	+8,5, $p<0,05$
Лактат, ммоль/л	2,8±0,4	2,3±0,2	-19,4	2,3±0,2	1,8±0,2	-21,4, $p<0,05$
АСТ (КФ 2-6.1.1), Е/л	25,9±1,7	22,1±1	-14,9, $p<0,001$	25,6±0,9	23,4±2,1	-8,5
Хемолюминесценция плазмы крови (отн. ед.)	0,234±0,009	0,255±0,009	+9, $p<0,05$	0,234±0,001	0,232±0,005	-0,9

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: уровни достоверности различий между параметрами до и после приема пептида в пределах одной группы $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$; отличие в %, «-» снижение, «+» повышение

хранении стабильности клеточных мембран по показателю АСТ, несмотря на некоторую активацию оксидативных процессов в крови в этих условиях по показателю хемолюминесценции (см. табл. 1). То есть, биохимические пути реализации эффектов двух изученных препаратов, судя по исследуемым нами параметрам, представляются различными.

При этом оба пептидных препарата продемонстрировали улучшение некоторых функциональных показателей организма (табл. 2). Увеличение показателей задержки дыхания — как на вдохе (Везуген 20 %, $p<0,001$; Пинеалон 10,8 %), так и на выдохе (Везуген 18,5 %, $p<0,01$; Пинеалон 13,3 %, $p<0,05$) — говорит об усилении выносливости и включении резервных функций организма

и на смысловом уровне коррелирует с повышением функции внешнего дыхания и аэробизации метаболизма (гиполактацидемия).

Отмечали улучшение «психоневрологических» маркеров в обьеме тестов на биологический возраст. Так, значительно увеличилось время статической балансировки на одной ноге (Везуген 76,3 %, $p<0,001$; Пинеалон 64,4 %, $p<0,05$), улучшилось качество выполнения теста Векслера (Везуген 16,4 %, $p<0,001$; Пинеалон 14,4 %, $p<0,001$) и снизилось число негативных ответов в тесте субъективной оценки здоровья (Везуген -19,3 %, $p<0,001$; Пинеалон -8,9 %). Все перечисленные положительные эффекты, по-видимому, обусловлены улучшением кровоснабжения, оксигенацией

Таблица 2

Изменение функционально-психологических возрастзависимых показателей и биологического возраста у пациентов

Показатель	Везуген			Пинеалон		
	до лечения	после лечения	отличие, %	до лечения	после лечения	отличие, %
Задержка дыхания на вдохе, с	37,1±2,6	44,5±3,6	+20, $p<0,001$	53,4±4,9	59,2±4,9	+10,8
Задержка дыхания на выдохе, с	25,1±1,6	29,8±1,6	+18,5, $p<0,01$	30,2±2,1	34,2±2,7	+13,3, $p<0,05$
Статическая балансировка, с	8,14±1,33	14,36±2,43	+76,3, $p<0,001$	12,82±1,44	21,08±3,04	+64,4, $p<0,05$
Тест субъективной оценки здоровья, усл. ед.	14,43±0,89	11,64±0,74	-19,3, $p<0,001$	12,15±1,42	11,08±1,54	-8,9
Тест Векслера, усл. ед.	44,93±2,83	52,29±2,78	+16,4, $p<0,001$	44,85±2,61	51,31±2,58	+14,4, $p<0,001$
Календарный возраст, лет	62,3±1,8	62,3±1,8	0	49,7±1,5	49,8±1,6	+0,2
Биологический возраст, усл. лет	62,3±2,3	54,9±2,1	-11,8, $p<0,001$	50,6±1,7	48,3±1,5	-4,6

крови и нормализацией нейромедиаторного обмена в ЦНС, что свойственно исследуемым пептидам [2].

Воздействие пептидов Везугена и Пинеалона на ЦНС и метаболизм организма, выражающееся в уменьшении статокординационных нарушений, улучшении концентрации и переключаемости внимания, а также снижении тревожно-ипохондрического аффекта приводили, в конечном итоге, к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, более выраженному у Везугена (Везуген $-11,8\%$, $p < 0,001$; Пинеалон $-4,6\%$).

Воздействие пептидов на форменные элементы крови оказалось слабым и не привело к достоверным изменениям в гематологических показателях. Стоит отметить снижение маркера гемопоэтических полипотентных стволовых клеток в периферической крови CD34+ (Везуген $-11,1\%$, $p < 0,05$; Пинеалон $-23,8\%$), табл. 3. Это может свидетельствовать об уровне стимуляции адаптивных систем организма, не затрагивающих систему гемопоэза, в обсуждаемых нами условиях изменившегося метаболизма, при которых были задействованы лишь его метаболические и психофизиологические звенья, чего оказалось достаточно для достижения геропротекторного эффекта [4].

Пинеалон и Везуген не оказали достоверного влияния (табл. 4) на степень ориентировочного экспресс-показателя конденсации генетического материала в ядрах клеток буккального эпителия у пациентов с полиорганной патологией, как маркера возможной гистотоксичности, характеризующего состояние клетки, ядра и хроматина, что совпадает с данными других авторов [12, 13].

Выводы

Короткие синтетические трипептиды Пинеалон и Везуген обладают значительным анаболическим эффектом. Они улучшают деятельность ЦНС и других жизненно важных органов, что связано с их нейротрофическими и нейрорегуляторными функциями, что, в конечном итоге, приводит к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, более выраженному у Везугена. В то же время, у них обнаружена некоторая прооксидантная активность по показателю хемолуминесценции и признаки торможения гемопоэза, судя по снижению содержания в крови гемопоэтических полипотентных клеток, которые, по-видимому, не включаются в данные адаптивные реакции. Пинеалон и Везуген практически не влияют на степень конденсации хроматина, что, с одной стороны, свидетельствует о безопасности их применения на ядерно-генетическом уровне, с другой стороны, требует продолжения изучения этого явления высокотехнологичными методами.

Таким образом, пептиды Пинеалон и Везуген могут быть рекомендованы для применения в гериатрической практике как геропротекторы анаболического нейропротекторного неантиоксидантного типа для замедления темпов старения у пациентов с хроническими полиморбидными нарушениями в стадии ремиссии, особенно, по-видимому, — психоорганическим синдромом сосудистого и/или травматического генеза.

Литература

1. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Леонтьев С.Л., Саонов С.В. Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom»: Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2012613817. 2012.

Таблица 3

Изменение гематологических показателей крови у пациентов под влиянием пептидных препаратов

Показатель	Везуген			Пинеалон		
	до лечения	после лечения	отличие, %	до лечения	после лечения	отличие, %
CD34+ 1/1000 кариоцитов	0,018±0,002	0,016±0,002	-11,1, $p < 0,05$	0,021±0,004	0,016±0,003	-23,8

Таблица 4

Влияние Везугена и Пинеалона на степень конденсации генетического материала буккального эпителия у пациентов

Показатель	Везуген			Пинеалон		
	до лечения	после лечения	отличие, %	до лечения	после лечения	отличие, %
Степень конденсации хроматина, усл. ед.	0,79±0,018	0,798±0,019	+1	0,791±0,02	0,77±0,026	-2,7

2. Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Менджеричкий А.М. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий // *Biol. Sci. Fundamental Res.* 2013. № 6. С. 1406–1410.

3. Козина Л. С. Исследование антигипоксических свойств коротких пептидов // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 21. № 1. С. 61–67.

4. Линькова Н.С., Тарновская С.И., Костылев А.В. и др. Стволовые клетки и короткие пептиды: перспективы применения в геронтологии // *Геронтология.* 2013. Т. 1. № 2.

5. Рыжак Г.А., Севостьянова Н.Н., Кветная Т.В. и др. Репаративное действие пептида Везугена на структуру двенадцатиперстной кишки в модели ускоренного старения // В сб.: *Научные ведомости Белгород. ГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2010. Вып. 12/1. № 22 (93). С. 53–56.

6. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и продление жизни. Киев: *Наук. думка*, 1992.

7. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: *Наука*, 2009.

8. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Пептиды тканеспецифически стимулируют дифференциров-

ку клеток при их старении // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2012. № 1. С. 34–37.

9. Хавинсон В.Х., Нероев В.В., Трофимова С.В., Осокина Ю.Ю. Уникальная технология восстановления функции пораженной сетчатки глаза при различных заболеваниях. СПб., 2011.

10. Чалисова Н.И., Лопатина Н.Г., Камышев Н.Г. и др. Влияние трипептида Lys–Glu–Asp на физиологическую активность клеток нейроиммунэндокринной системы // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2012. № 2. С. 98–101.

11. Dauber K., Becker D., Odendahl M. et al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit // *Cytotherapy.* 2011. April. P. 449–458.

12. Pantic J., Paunovic M., Perovic M., Cattani C. Time-dependent reduction of structural complexity of the buccal epithelial cell nuclei after treatment with silver nanoparticles // *J. Microscopy.* 2013. Vol. 252. P. 286–294.

13. Portero A., Teijeiro-Osorio D., Alonso M.J. Development of chitosan sponges for buccal administration of insulin // *Carbohydrate.* 2007. Vol. 68. № 4. P. 617–625.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 62–67

V.N. Meshchaninov^{1,2}, E.L. Tkachenko¹, S.V. Zharkov^{1,2}, I.V. Gavrilov^{1,2}, U.E. Katireva¹

EFFECT OF SYNTHETIC PEPTIDES ON AGING OF PATIENTS WITH CHRONIC POLYMORBIDITY AND ORGANIC BRAIN SYNDROME OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN REMISSION

¹ Institute for Medical Cell Technologies, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; ² Ural State Medical University, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: mv-02@yandex.ru

We've estimated the cellular and metabolic part of geroprophylactic effects of short synthetic tripeptides vesugen and pinealon for correction of the biological age. 32 people (18 men, 12 women) aged 41–83 years with polymorbidity and the organic brain syndrome in remission participated in the study. The preparations of «Pinealon» and «Vesugen» have had the significant anabolic effect. They have improved the activity of the Central nervous system and other vital organs, which slows the rate of aging by biological age indicators. Vesugen has demonstrated more visible geroprophylactic effect than Pinealon. At the same time we've found the prooxidant activity through chemiluminescence. Decrease of markers CD34+ positive hematopoietic polypotent cells in blood has shown significant inhibition of hemopoiesis. Apparently, the cells have not been involved in the adaptive reactions. Pinealon and Vesugen haven't affected the degree of chromatin condensation, so they are safe on nuclear genetic level. This property should be studied in future. In geriatric practice, we recommend to apply the peptides Pinealon and Vesugen as geroprotectors anabolic neuroprotective and no antyoxidant type for reducing the rate of aging in patients with the organic brain syndrome vascular and/or traumatic genesis.

Key words: peptides, Vesugen, Pinealon, the rate of aging, cell, metabolism, organic brain syndrome, polymorbidity

И. Д. Молодцова¹, Д. С. Медведев¹, В. О. Полякова^{1,2}, Н. С. Линькова^{1,3}, Г. И. Гурко¹

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА ПРИ СТАРЕНИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ *IN VITRO*

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; ³ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Включение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия) в комплексное лечение пациентов с разной возрастной патологией повышает эффективность терапии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. При КВЧ-излучении на культуры клеток эндотелия сосудов человека при их старении наблюдают разнонаправленное изменение синтеза фермента *NO*-синтазы (*eNOS*), эндотелина-1, экспрессии ангиотензина-2 и вазопрессина в зависимости от длительности воздействия. Полученные данные свидетельствуют о способности КВЧ-излучения активировать функциональную активность эндотелиоцитов, что может иметь важное значение для поиска новых подходов к терапии гипертонической болезни и атеросклероза.

Ключевые слова: КВЧ-излучение, эндотелий сосудов, оксид азота, старение

Одной из наиболее распространенных видов сердечно-сосудистой патологии у людей старших возрастных групп является гипертоническая болезнь и атеросклеротическое поражение сосудов. В настоящее время в качестве основного механизма формирования артериальной гипертензии и атеросклероза рассматривают эндотелиальную дисфункцию [11, 14]. Нарушение функциональной активности эндотелия сосудов связано, прежде всего, с изменением уровня экспрессии эндотелиальной *NO*-синтазы (*eNOS*), при участии которой из аргинина синтезируется оксид азота (*NO*) [2, 5, 6]. *NO* регулирует сосудистый тонус и скорость кровотока во всех органах и системах, и нарушение синтеза этой молекулы может привести к развитию полиорганной патологии [2, 3].

Перспективным с точки зрения регуляции синтеза *NO* в клетках сосудистого эндотелия является использование низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (КВЧ-излучения) [1]. КВЧ-терапия достаточно широко

вошла в медицинскую практику и показала свою эффективность в лечении ряда заболеваний, оказывая нормализующее действие на основные механизмы развития общепатологических процессов, лежащих в основе многих заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы [7, 13].

В работе Т. В. Филипповой и соавт. (2002) была обоснована целесообразность применения КВЧ-излучения в комплексной терапии больных с артериальной гипертензией [4]. Было установлено, что электромагнитное излучение миллиметрового диапазона усиливает гипотензивный эффект медикаментозных препаратов, способствует улучшению клинической картины заболевания, более выраженной благоприятной перестройке гемодинамики, оптимизации процессов ПОЛ. Было показано, что положительное влияние комплексного лечения с применением КВЧ-излучения сохраняется в течение 6 мес и выражается в уменьшении частоты возникновения осложнений, числа госпитализаций, снижении дозировки и числа принимаемых лекарственных препаратов [4].

При КВЧ-облучении клеточных мембран наблюдают их функциональные и структурные изменения. Мембраны могут играть главную роль в эффективном восприятии и дальнейшем проявлении действия КВЧ-излучения в функциональных изменениях на уровне всей клетки. Однако вопрос о конкретных физико-химических механизмах рецепции КВЧ-излучения на мембранах разных типов клеток и последующей передаче возбуждения к внутриклеточным структурам требует дальнейших исследований [4, 7, 15].

В связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста, большим значением *NO* в патогенезе данных заболеваний и учитывая высо-

кую эффективность КВЧ-терапии в клинической практике, представляется актуальным изучение молекулярно-клеточных механизмов влияния КВЧ-излучения на сердечно-сосудистую систему. Целью работы явилось изучение влияния КВЧ-излучения на экспрессию сигнальных молекул, участвующих в регуляции синтеза *NO* в клетках эндотелия сосудов при их старении.

Материалы и методы

Материал аорты (диаметр 0,2 см, восемь фрагментов) был получен от эмбриона человека (21 нед гестации) в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Взятие материала проводили в стерильных условиях, после чего его помещали в стерильную емкость с физиологическим раствором.

Путем ферментативной диссоциации (коллагеназа) из материала аорты была получена первичная культура ткани эндотелия. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри (Sarstedt), обработанных раствором фибриногена (Gibco), последующее культивирование осуществляли во флаконах с обработанной поверхностью (Sarstedt, 25 см²).

Среда для культивирования клеток содержала 87,5 % M199, 10 % FBS, 1,5 % HEPES, 1 % PES и L-глутамин. Пассирование клеток производили через три дня на четвертый, посевная концентрация составляла примерно 3×10^5 клеток на флакон. Культивирование проводили до 3-го пассажа (молодые культуры клеток) и до 20-го пассажа (старые культуры клеток) в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007). На указанных пассажах после облучения клетки были рассеяны на 24-луночный планшет для иммуноцитохимического окрашивания.

Облучение клеток проводили на 3-м и 20-м пассажах с помощью аппарата КВЧ-ИК-терапии «Триомед», модификация «Универсал» (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. уд. ФСР № 2009/06554 от 17 августа 2012 г.). Излучатель подводили к горлышку культурального флакона и облучали культуры клеток в течение 5, 10 или 15 мин. В работе использовали программу моду-

ляции № 1 по единому реестру программ производителя. Частота излучения составила 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты была равна $10,0 \pm 0,5$ ГГц, длина волны — 6,98–7,50 мм, средняя мощность излучения — 0,01 мВт.

Все культуры были разделены на четыре группы: 1-я — контрольная (без облучения), 2-я — с облучением культуры в течение 5 мин, 3-я — с облучением культуры в течение 10 мин и 4-я — с облучением культуры в течение 15 мин.

Для иммуноцитохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к маркерам *eNOS* (1:50, Novocastra), эндотелин-1 (1:100, Abcam), ангиотензин-2 (1:50, Dako) и вазопрессину (1:50, Dako) и вторичные антитела — биотинилированные антимышинные иммуноглобулины.

Эндотелин-1, вазопрессин и ангиотензин-2 были выбраны нами в качестве объектов изучения, поскольку эти молекулы принимают участие в регуляции сосудистого тонуса [16]. Так, эндотелин-1, связываясь с эндотелин A-рецепторами, тормозит синтез *NO* в эндотелии и вызывает сужение сосудов. Присоединившись к рецепторам B-1, эндотелин-1 вызывает расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез *NO*). В норме эндотелин-1 синтезируется в небольшом количестве и, реагируя с B-1-рецепторами, расширяет сосуды [12]. Ангиотензин-2 и вазопрессин являются антагонистами *NO*, способствуя вазоконстрикции [9, 10].

Пермеабиллизацию проводили с применением 0,5 % 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 пять 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. 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 10–15 элементов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе в старых культурах клеток эндотелия сосудов, экспрессия маркеров к *eNOS* и эндотелину-1 была, соответственно, в 2,1 и 1,85 раза ниже по сравнению с соответствующими показателями для молодых клеток эндотелия. Однако площадь экспрессии маркеров вазоконстрикции (ангиотензина-2 и вазопрессина) при старении эндотелиальных клеток сосудов не изменялась (таблица).

В целом КВЧ-излучение оказывало сходное действие на молодые и старые культуры клеток, однако направленность его эффекта зависела от длительности воздействия. После 5-минутного облучения экспрессия *eNOS* в молодых культурах клеток возрастала на 47 %, а в старых — в 2,3 раза (см. таблицу). При этом увеличение времени экспозиции до 10 и 15 мин приводило к обратному эф-

фекту — снижению экспрессии *eNOS* в эндотелии сосудов при его старении.

Под действием КВЧ-излучения (5 мин) площадь экспрессии эндотелина-1 возрастала в молодых и старых культурах клеток, соответственно, в 2 и 3,6 раза (см. таблицу). При увеличении времени экспозиции до 10 мин экспрессия эндотелина-1 увеличивалась в молодых и старых культурах клеток, соответственно, на 29 % и в 2 раза (см. табл.). При дальнейшем увеличении времени воздействия КВЧ-излучения экспрессия эндотелина-1 не отличалась от контрольных значений.

КВЧ-излучение длительностью 5 и 10 мин не влияло на экспрессию ангиотензина-2 ни в молодых, ни в старых культурах клеток.

Однако при повышении экспозиции до 15 мин площадь экспрессии ангиотензина-2 возрастала более чем в 2 раза в молодых и старых культурах эндотелиоцитов сосудов. Сходный эффект наблюдали и при воздействии КВЧ-излучения на экспрессию вазопрессина. При облучении культур клеток в течение 5 и 10 мин экспрессия вазопрессина не изменялась, однако при экспозиции 15 мин в молодых и старых культурах эндотелиоцитов площадь экспрессии вазопрессина возрастала, соответственно, в 2 и 2,4 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл.).

Таким образом, было установлено, что КВЧ-излучение (частота 40 ГГц, мощность 0,01 мВт) может вызывать вазодилатацию, обусловленную повышением синтеза *eNOS* и эндотелина-1, при экспозиции 5 мин. При увеличении времени воздействия до 15 мин КВЧ-излучение вызывает вазоконстрикцию, реализуемую через повышение синтеза ангиотензина-2 и вазопрессина.

Заключение

Ранее было установлено, что КВЧ-излучение способствует изменению проницаемости клеток крови — эритроцитов и лимфоцитов [8, 15]. Например, было показано изменение жесткости и снижение жесткости ионной проницаемости мембран эритроцитов после облучения (40–50 ГГц, 1–5 мВт/см²), что может играть важную роль для предотвращения процессов тромбообразования. Следовательно, через кож-

Влияние КВЧ-излучения на площадь экспрессии сигнальных молекул в эндотелии сосудов при старении

Сигнальная молекула	Группа	Площадь экспрессии, %	
		молодые культуры клеток	старые культуры клеток
<i>eNOS</i>	Контрольная	1,35±0,16	0,64±0,09*
	КВЧ-облучение 5 мин	1,98±0,20**	1,47±0,11**
	10 мин	0,98±0,08**	0,77±0,11
	15 мин	0,67±0,05**	0,43±0,06**
Эндотелин-1	Контрольная	2,05±0,19	1,11±0,12*
	КВЧ-облучение 5 мин	4,17±0,23**	3,96±0,09**
	10 мин	2,63±0,10**	2,12±0,16**
	15 мин	1,88±0,21	0,98±0,14
Ангиотензин-2	Контрольная	0,83±0,05	0,74±0,09
	КВЧ-облучение 5 мин	0,80±0,10	0,67±0,04
	10 мин	0,92±0,09	0,82±0,11
	15 мин	2,05±0,04**	2,11±0,08**
Вазопрессин	Контрольная	0,59±0,06	0,52±0,07
	КВЧ-облучение 5 мин	0,43±0,11	0,50±0,06
	10 мин	0,71±0,13	0,63±0,12
	15 мин	1,17±0,08**	1,25±0,09**

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе молодых культур клеток; ** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе

ное облучение миллиметровым электромагнитным излучением может стимулировать локальное кровообращение в капиллярах как за счет влияния на форменные элементы крови, так и за счет изменения функциональной активности эндотелия сосудов. При этом внутривенное облучение крови и эндотелия сосудов, вероятно, будет оказывать системный эффект и может рассматриваться как потенциальный регулятор сосудистого тонуса для лечения гипертонических и атеросклеротических состояний, что подтверждается данными клинических исследований [4].

Литература

1. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Шико, 2014.
2. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы: место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекул. мед. 2012. № 5. С. 3–8.
3. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. арх. 2008. № 72(8). С. 24–27.
4. Филиппова Т.В. Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона в комплексном лечении больных артериальной гипертензией: Дис. канд. мед. наук. Томск, 2002.
5. Almudéver P., Milara J., De Diego A. et al. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis // Thorax. 2013. Vol. 68. № 10. P. 938–948.
6. Bryan N.S., Bian K.F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Murad Frontiers Biosci. 2009. Vol. 14. P. 1–18.
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. Gapeyev A.B., Chemeris N.K. Model analysis of nonlinear modification of neutrophil calcium homeostasis under the influence of modulated electromagnetic radiation of extremely high frequencies // J. Biol. Phys. 1999. Vol. 25. № 2–3. P. 193–209.
9. Meng W., Zhao W., Zhao T. et al. Autocrine and Paracrine function of Angiotensin 1–7 in tissue repair during hypertension // Amer. J. Hypertens. 2014. Vol. 112. P. 1321–1328.
10. Peshavariya H.M., Liu G.S., Chang C.W. et al. Prostaglandin signalling boosts NADPH oxidase 4 in the endothelium promoting cytoprotection and angiogenesis // Antioxid. Redox. Signal. 2014. Vol. 121. P. 1568–1574.
11. Roitberg G.E., Artamonova E.A., Ushakova T.I. Predictive significance of insulin resistance and metabolic syndrome for assessment of the degree of endothelium dysfunction and early signs of atherosclerotic lesion // Angiol Sosud Khir. 2005. Vol. 11. № 2. P. 15–19.
12. Shawn S., Badal R., Farhad R., Danesh J. Strategies to reverse endothelial dysfunction in diabetic nephropathy // Kidney Int. 2012. Vol. 82. № 11. P. 1151–1154.
13. Tsimmerman I.A., 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.
14. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 314–321.
15. Vishnevskii A.A., Iakovlev V.M., Tupeev I.R. The structure of erythrocyte membranes in patients with chronic obstructive bronchitis and its alteration during EHF therapy // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1999. Vol. 4. P. 45–46.
16. Yammine L., Kang D.H., Baun M.M., Meininger J.C. Endothelin-1 and psychosocial risk factors for cardiovascular disease: a systematic review // Psychosom. Med. 2014. Vol. 76. № 2. P. 109–121.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 68–71

I. D. Molodzova¹, D. S. Medvedev¹, V. O. Polyakova^{1,2}, N. S. Linkova^{1,3}, G. I. Gurko¹

INFLUENCE OF MILLIMETER-WAVE ELECTROMAGNETIC EMISSION ON NITRIC OXIDE SYNTHESIS DURING VESSEL ENDOTHELIUM AGING IN VITRO

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; ³ Saint-Petersburg State Polytechnical University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251

The applying of millimeter-wave electromagnetic emission (EHF-therapy) is an effective method for various age-related pathologies treatment, among other cardio-vascular diseases. During the EHF-emission of aging human endothelial cell cultures it was obtained changing of NO-synthase (eNOS), endothelin-1, angiotensin-2 and vasopressin expression dependence of irradiation exposition. These data have shown that EHF-emission has activated endothelium functional activity, which can play the important role to search for approaches to treatment of arterial hypertension and atherosclerosis.

Key words: EHF-emission, vessel endothelium, nitric oxide, aging

Н. О. Захарова, Е. В. Тренева

ВЛИЯНИЕ СУТОЧНЫХ РИТМОВ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА У ВETERANОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: geriatry@mail.ru

В статье представлен корреляционный анализ показателей биологического возраста и циркадных ритмов секреции кортизола, уровня психической адаптации и качества жизни у ветеранов боевых действий. Установлена сильная корреляционная связь между уровнем психической адаптации и качеством жизни у рассматриваемого контингента. В результате проведенного корреляционного анализа выявлено, что основным предиктором, определяющим темп старения ветеранов боевых действий, является разница между показателями утренней и вечерней секреции кортизола в крови, в то время как для пациентов, не принимавших участия в боевых действиях, ведущими факторами ускоренного старения можно назвать уровень качества жизни и концентрацию кортизола в плазме в вечерние часы.

Ключевые слова: ветераны боевых действий, биологический возраст, кортизол, качество жизни, адаптация

Старение представляет собой сложный биологический процесс, характеризующийся уменьшением жизнеспособности организма в результате уменьшения упорядоченности его структур и увеличением степени их износа [4]. На фоне глобального постарения населения в целом обращает на себя внимание факт биологического постарения лиц, формально не относящихся к категории пожилых. Особенно остро эта проблема затрагивает мужчин трудоспособного возраста, значительным образом отражаясь на продолжительности и качестве их жизни [6].

Диагностика темпа старения организма основывается на изучении биологического возраста. Это модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем, темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма и меру

его жизнеспособности на каждом этапе онтогенеза [4].

Формирование определенного типа старения является результатом влияния комплекса эндогенных и экзогенных факторов [9]. Эндогенные, в частности генетические, факторы и экзогенные, такие как эмоциональное перенапряжение, психические стрессы, радиоактивное облучение, часто являются причиной преждевременного старения и более быстрым, чем для популяции в целом, развитием старческих изменений [12]. Особое место занимает воздействие экстремальных факторов различной этиологии, которое способствует активации процессов ускоренного старения, оказывая значительное влияние на продолжительность и качество жизни индивидуума [9]. Одним из таких факторов является стресс.

Биологические эффекты стресса реализуются при участии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси), регулирующей метаболизм стероидных гормонов. Реакцию ГГА-оси на действие факторов внешней и внутренней среды, участие гипофиза в секреции стероидных гормонов коры надпочечников описывал в своей концепции Г. Селье. Под влиянием стрессорного воздействия изменяется чувствительность мозга к факторам внешней среды и, соответственно, реакция на них либо ослабляется, либо усиливается, что, в свою очередь, приводит к нарушению процессов саморегуляции [13].

Известно, что основной функцией повышения уровня кортизола в крови является адаптивный ответ организма на острый или хронический стресс [7]. Психофизиологические реакции на стресс могут завершиться нормализацией нарушенных функций, однако если длительность и интенсивность стресса в сочетании с генетической предрасположенностью превышают порог адаптации, может сформироваться психосоматическое заболевание. По своей биологической значимости ли-

дирующее положение — как фактор, угрожающий жизни человека, — занимает «стресс войны», последствия которого сохраняются годами и даже десятилетиями, а ветераны боевых действий (ВБД) представляют собой особый контингент пациентов, подверженных развитию преждевременного старения ввиду перенесенного психоэмоционального стресса боевой обстановки [1, 5, 11].

Значимость оценки циркадианных ритмов кортизола показана в концепции «анаболического баланса», согласно которой соотношение анаболических и катаболических гормонов может характеризовать предрасположенность к стрессу и ускоренному старению организма [9, 13]. По данным J. Blumenthal, хронический стресс может способствовать преждевременному старению и развитию сердечно-сосудистых катастроф [10], в связи с чем определение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выражающейся в разных нарушениях ритмичности секреции кортизола, является весьма актуальным как для пациентов с факторами риска развития кардиоваскулярной патологии, так и для больных с уже состоявшимся заболеванием.

Цель исследования — определение характера корреляционных взаимоотношений биологического возраста и циркадианных ритмов секреции кортизола, уровня психической адаптации и качества жизни у ВБД, страдающих артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Центра для медицинской и медико-психологической реабилитации участников боевых действий, контртеррористических операций и членов семей погибших военнослужащих Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн.

Для решения поставленной задачи нами обследованы 123 человека, которые были разделены на 3 группы: 1-я (основная) — 31 пациент, страдающий гипертонической болезнью II стадии, АГ I—II степени высокого риска, принимавший участие в боевых действиях на территории Афганистана (1979—1989 гг.) и Чеченской Республики (1994—2002 гг.); 2-я — 30 пациентов-мужчин без клинико-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии, принимавших участие в боевых действиях на территории Афганистана и Чеченской Республики, срок службы в условиях боевых действий у обследуемого контингента со-

ставил $14 \pm 4,6$ мес; у всех обследованных в анамнезе присутствовал факт перенесенного боевого стресса (ведение боевых действий); 3-я — 32 человека с гипертонической болезнью II стадии, АГ I—II степени высокого риска без факта участия в боевых действиях, диагноз АГ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК (2010), средняя длительность анамнеза АГ у этих пациентов составила $12,7 \pm 4,6$ года; 4-я (контрольная) группа — 30 пациентов без клинико-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии.

Критериями исключения из исследования служили вторичные формы АГ, ОНМК и инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН, нарушения ритма и проводимости, а также сопутствующая патология внутренних органов, которая могла существенным образом повлиять на прогноз пациентов (почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания, бронхиальная астма, алкоголизм, психические и гематологические заболевания). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Самарского ГМУ. Перед началом исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие.

Расчет интегрального биологического возраста организма производили с использованием методики Киевского НИИ геронтологии методом множественной регрессии биомаркеров [3]. Для выявления уровня психологической адаптации пациентов использовали Миссисипскую шкалу посттравматического стрессового расстройства, военный и гражданский вариант. Популяционные исследования показали высокую внутреннюю согласованность военного (0,94) и гражданского (0,86) типов шкалы. Шкала обладает 87% чувствительностью и 63% специфичностью в диагностике посттравматического стрессового расстройства [8]. Оценку удовлетворенности качеством жизни производили в соответствии с психолого-диагностической методикой «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ) [2].

Определение уровня кортизола плазмы крови проводили двукратно с интервалом 12 ч (в 8.00 и 20.00 ч) с помощью автоматического хемолуминесцентного иммуноанализатора «Immulate 2000» («Siemens», США). Референсные значения в утренние часы — 138—635 нмоль/л, в вечерние — 55—327 нмоль/л, чувствительность метода — 0,5 нмоль/л. Разница между утренней и вечерней концентрацией должна составлять в

норме не менее 100 нмоль/л. Содержание кортизола отражает функциональную активность надпочечников по обеспечению четкого суточного ритма секреции («циркадианного ритма») с максимальными значениями в ранние утренние часы после пробуждения человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета Statistica 6.0 (Stat. Soft Inc., USA). Результаты представлены в виде средней арифметической величины (M) с учетом средней ошибки средней арифметической (m) — $M \pm m$. Сравнение групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA, попарное сравнение по критерию Тьюки). Показатели, которые резко отличались от нормального закона распределения, сравнивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа Крускала—Уоллиса. Корреляционный анализ проводили методом множественной линейной регрессии с пошаговым включением предикторов. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели биологического возраста, уровня психологической адаптации, качества жизни и

суточных ритмов секреции кортизола у пациентов всех групп представлены в *таблице*.

При анализе биологического возраста отмечали достоверное отличие его от календарного у всех испытуемых. Однако только в 4-й группе выявлено замедление темпа старения, у остальных пациентов биологический возраст опережает календарный. Следовательно, на темп старения организма оказывает влияние как стрессорный фактор, так и наличие соматической, в частности сердечно-сосудистой, патологии, что сопоставимо с данными других исследователей [9, 12]. Темп старения у ВБД 2-й группы сопоставим с таковым у пациентов, страдающих АГ, не принимавших участия в боевых действиях ($p = 0,946$). У пациентов 1-й группы сочетанные причины приводят к значительному прогрессированию старения по сравнению как с невоевавшими пациентами, так и с ВБД без клинко-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии ($p < 0,001$).

По результатам Миссисипского опросника, у ВБД выявлены посттравматические стрессовые нарушения, причем наиболее выраженные проявления дезадаптации характерны для пациентов с сердечно-сосудистой патологией ($p < 0,001$). Следует отметить преобладание среди испытуемых пассивно-оборонительного типа психической де-

Показатели биологического возраста, уровня психической адаптации, качества жизни и циркадианных ритмов секреции кортизола у пациентов всех групп

Показатель	Группы					
	1-я (основная)	2-я	3-я	4-я (контрольная)		
Календарный возраст	52,61±0,60	51,37±0,82	52,19±0,60	50,03±0,66		
Биологический возраст	63,97±0,72	56,73±1,11	56,03±0,95	47,50±0,80		
Адаптация	87,71±2,58	81,37±1,45	53,16±0,84	42,00±0,89		
Качество жизни	4,20±0,09	3,36±0,10	3,84±0,11	2,72±0,10		
Кортизол, нмоль/л						
утренняя секреция	538,48±6,26	440,40±16,42	482,75±7,43	348,97±10,57		
вечерняя секреция	492,94±6,59	353,43±19,52	321,38±6,94	168,57±9,00		
разница между утренней и вечерней секрецией	45,48±2,87	87,60±6,07	161,38±5,11	180,40±7,64		
<i>Достоверность</i>						
	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Календарный возраст	0,561	0,969	0,039	0,822	0,511	0,110
Биологический возраст	<0,001	<0,001	<0,001	0,946	<0,001	<0,001
Адаптация	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Качество жизни	<0,001	0,054	<0,001	0,006	<0,001	<0,001
Кортизол, нмоль/л						
утренняя секреция	<0,001	0,002	<0,001	0,030	<0,001	<0,001
вечерняя секреция	<0,001	<0,001	<0,001	0,207	<0,001	<0,001
разница между утренней и вечерней секрецией	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,084

задаптации с интрапсихической направленностью, активно-оборонительный тип (преимущественно адаптированный) встречается среди ВБД значительно реже. Гипертоническая болезнь, являясь примером заболеваний регуляции [10], вносит вклад в снижение адаптации у пациентов, не принимавших участия в боевых действиях, что отражается в достоверном различии параметра у пациентов 3-й и 4-й групп ($p < 0,001$).

При анализе результатов, полученных при использовании методики УСФ, выявлено, что удовлетворенность уровнем жизни значительно ниже в группах пациентов, страдающих гипертонической болезнью. Социальная фрустрированность, являясь следствием реальной социальной ситуации, носит личностный характер, определяя стрессогенность социальных фрустраторов [2]. Основными фрустрирующими факторами для ВБД, страдающих АГ, являются неудовлетворенность уровнем здоровья и работоспособностью, в то время как для 4-й контрольной группы испытуемых в роли таких факторов выступают, в основном, относительно низкое положение в обществе и социально-экономический статус. Для пациентов 3-й группы основными элементами неблагополучия признаны проблемы со здоровьем и относительно низкое материальное положение. Оценка конкретных параметров социальной фрустрированности позволяет наполнить определенным внутренним содержанием и понятие качества жизни с позиций социального функционирования личности и ее адаптивных возможностей. По мнению ряда авторов, длительное дестабилизирующее действие социально-фрустрирующих факторов формирует напряженность адаптивных механизмов и парциальную дезадаптацию (предболезнь), а при малоэффективной психологической защите и отсутствии социальной поддержки — тотальную психическую дезадаптацию (болезнь), приводящую впоследствии к возникновению психосоматической патологии и, как следствие, снижению качества жизни [1, 5].

При анализе циркадианных ритмов секреции кортизола у ВБД, страдающих гипертонической болезнью, отмечали достоверное повышение утренней секреции кортизола по сравнению с пациентами остальных групп, однако данные показатели не выходят за пределы референсных значений. Соответствующая тенденция сохраняется при анализе вечерней секреции кортизола. Представляется интересным отметить особенности суточных ритмов секреции гормона стресса у пациентов 2-й группы: на фоне относительно невы-

соких показателей концентрации гормона в утренние часы отмечается незначительное его снижение в течение суток. У страдающих гипертонической болезнью ВБД также отмечали монотонную секрецию кортизола без физиологического снижения в вечерние часы. Таким образом, для ВБД характерно нарушение циркадианных ритмов секреции кортизола, характеризующееся стабильно высоким уровнем гормона в течение суток. В современной литературе описаны различные варианты изменения гормональной регуляции ГГА-оси у ВБД, связанные как с повышением, так и с истощением секреции кортизола [9, 11]. Рядом авторов доказано, что отсутствие физиологического снижения уровня кортизола в ночное время суток считается надежным маркером повышенного уровня стресса [13].

При корреляционном анализе биологического возраста и показателей суточных ритмов секреции кортизола, уровня адаптации и качества жизни была выявлена сильная корреляционная связь между уровнем психологической адаптации и качеством жизни ВБД ($r = +0,84$, $p < 0,000$). Также установлена корреляционная связь между циркадным ритмом секреции кортизола и интегральным биологическим возрастом: секрецией кортизола в вечернее время ($r = +0,57$, $p < 0,000$), разницей между утренней и вечерней концентрацией ($r = -0,66$, $p < 0,000$). На основании корреляционного анализа с включением в число потенциальных предикторов всех рассмотренных выше параметров, методом автоматического пошагового алгоритма с удалением менее значимых переменных была составлена формула для определения биологического возраста (БВ) ВБД с учетом суточных ритмов секреции кортизола: $БВ ВБД = 68,64 - 0,124 \cdot \text{кортизол}$ (разница между утренней и вечерней секрецией).

У пациентов, не принимавших участия в боевых действиях, отмечали корреляционную зависимость между БВ и концентрацией кортизола в вечерние часы ($r = +0,54$, $p < 0,000$), качеством жизни и также секрецией кортизола вечером ($r = +0,62$, $p < 0,000$). В соответствии с вышеописанной методикой, составлены формулы для определения БВ пациентов, не принимавших участия в боевых действиях: $БВ = 41,8 + 3,07 \cdot \text{качество жизни}$; $БВ = 42,08 + 0,04 \cdot \text{кортизол}$ (вечерняя секреция).

Заключение

Выполненное исследование показывает, что для ветеранов боевых действий характерно значительное ускорение темпов старения по сравнению

с невоевавшими пациентами. Проведенный корреляционный анализ выявил, что для различного контингента неодинаковые факторы вносят вклад в увеличение биологического возраста организма. Так, наиболее значимым параметром для ускорения процессов старения у ветеранов боевых действий является нарушение циркадианных ритмов секреции кортизола, а для пациентов, не принимавших участие в боевых действиях, — качество жизни и вечерняя секреция кортизола. Таким образом, для определения биологического возраста индивидуума следует использовать дифференцированный обоснованный подход к каждой группе пациентов.

Литература

1. Алишев Н.В., Цыган В.Н., Дробкин Б.А. и др. Психоэмоциональный стресс и соматические заболевания у ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 2. С. 276–285.
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Беребин М.А. Методика для психоневрологической диагностики уровня социальной фрустрированности и её практическое применение. Метод. рекомендации. СПб.: Лаб. клин. психол. Психоневрол. ин-та им. В.М.Бехтерева, 2004.
3. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полюхов А.М. Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев, 1984.
4. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
5. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд-во Урал. ГМА, 2009.
6. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2016 года: Стат. бюл. [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: (<http://www/gks/ru>).
7. Рахматулина Э.Я., Теплова С.Н., Альтман Д.Ш. Неинвазивные методы оценки стресс-индуцированных изменений гормонального и иммунного гомеостаза // Вестн. ЮУрГУ (Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура). 2009. № 7 (140). С. 13–16.
8. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / Под ред. В.И.Покровского. М.: Медицина, 2004.
9. Blumenthal J., Sherwood A., Babyak M. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease // J.A.M.A. 2005. Vol. 293 (1). P. 1626–1634.
10. Costa D.L., Kahn M.E. Health, wartime stress, and cohesion: evidence from Union Army veterans // Demography. 2010. № 47 (1). P. 45–66.
11. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Zakhar'iashcheva O.V. The system theory of aging: methodological principles, basic tenets and applications // Aviakosm. Ekol. Med. 2009. Vol. 43. P. 12–19.
12. McEwen B., Lupien S. Stress: hormonal and neural aspects // In: Encyclopedia of the human brain / Ed-in-chief V.S.Ramachandran. Academic Press, 2002. Vol. 4. P. 463–474.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 72–76

N. O. Zakharova, E. V. Treneva

EFFECT OF CIRCADIAN RHYTHM OF CORTISOL SECRETION ON INDICATORS OF BIOLOGICAL AGE OF COMBAT VETERANS

Samara State Medical University, 89 ul. Chapayevskaya, Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

The article presents the correlation analysis of indicators of biological age and circadian rhythm of cortisol secretion, the level of mental adaptation and quality of life of combat veterans. A strong correlation between the level of mental adaptation and quality of life of the contingent in consideration was revealed. The results of the correlation analysis show that the main predictor determining the rate of aging of war veterans is the difference between morning and evening secretion of cortisol in the blood, while for patients who were not taking part in the fighting, the leading factors of accelerated aging can be called the quality of life and the concentration of cortisol in plasma in the evening.

Key words: combat veterans, biological age, cortisol, quality of life, adaptation

Ю. В. Полякова, Е. С. Симакова, Л. Е. Сивордова, Б. В. Заводовский

ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии,
400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 76; e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Проанализированы амбулаторные карты за 2013 г. у пациентов мужского пола, направленных на остеорентгенденситометрию. Выявлено, что мужчин направляют на обследование по поводу остеопороза почти в 20 раз реже, чем женщин. При этом у мужчин старше 60 лет снижение минеральной плотности костной ткани выявлено более чем в 85 % случаев. Проанализированы выявленные нарушения минерализации костной ткани у мужчин в разные возрастные периоды, основные причины направления на обследование.

Ключевые слова: остеопороз, мужчины, возрастные особенности

Остеопороз называют безмолвной эпидемией XXI в., однако пристальное внимание к постменопаузному остеопорозу привело к несколько заниженной оценке практикующими врачами данной проблемы у мужчин. Около 30 % всех переломов шейки бедра и примерно 25 % переломов позвонков происходят у мужчин [12]. В эпидемиологическом популяционном исследовании (European Vertebral Osteoporosis Study, EVOS) было установлено, что у мужчин и женщин 65–69 лет частота вертебральных переломов примерно одинаковая (12–13 %). Каждый восьмой мужчина старше 65 лет переносит в своей жизни перелом, по крайней мере, одного позвонка, $\frac{1}{3}$ переломов составляют переломы бедренной кости [8], смертность вследствие которых (37,5 %) превышает аналогичный показатель у женщин [10]. Несмотря на более низкую распространенность переломов у мужчин, смертность среди них выше, чем среди женщин. Возможно, это связано с тем, что переломы у мужчин в среднем происходят на 10 лет позднее, чем у женщин [9]. В этом возрасте у мужчин большее число сопутствующих заболеваний, которые приводят к частому развитию осложнений после переломов [11], также мужчины имеют меньшую приверженность к лечению, чем женщины. Значительное распространение остеопороза и связанных с ним переломов позволило отнести это заболевание к приоритетным направлениям, рекомендованным ВОЗ к детальному изучению в рамках «Декады костей и суставов» 2000–2010 гг.

В последнее время в условиях стремительно распространяющегося по всему миру демографического старения наблюдается особая активизация интереса научной общественности к многочисленным и разнообразным проблемам позднего периода жизни человека [5]. Учитывая более низкую общую продолжительность жизни у мужчин, чем у женщин, вклад остеопороза в заболеваемость не столь заметен, как у женщин. Однако с учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни предполагается существенное увеличение частоты остеопоротических переломов у мужчин в течение ближайшего десятилетия [3].

Исследование процессов старения показывает, что в течение жизни наступает определенный момент, в котором процесс развития замедляется и переходит в стадию регресса (инволюции). Следствием этого являются специфические изменения, которые происходят на разных уровнях жизнедеятельности организма человека, во всех его органах и функциональных системах. Дегенеративные процессы, которые присоединяются к данным изменениям, становятся причиной нарушения здоровья пожилых людей и, как следствие, физиологического ослабления организма, вплоть до последующей беспомощности, когда пожилой человек становится полностью зависимым от окружающих [5].

Постарение общества представляет собой важнейший социально-демографический процесс, которому в большинстве экономически развитых стран мира сравнительно давно уделяется самое пристальное внимание. В этом отношении Российская Федерация, еще в XX в. вступившая в эпоху демографической старости, также не может уклоняться от решения актуальных проблем, связанных с ростом численности и удельного веса лиц старшего возраста [6]. Ученые разных специальностей (антропологи, геронтологи, психологи) имеют различные точки зрения на периодизацию человеческой жизни и возрастной отсчет старения, но большинство эмпирически выбирают возраст 60–65 лет как начало старости [7].

Целью настоящего исследования явилось обобщение накопленного за год материала, оценка частоты снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у направляемых на обследование мужчин, анализ нарушений минерализации костной ткани у мужчин в разные возрастные периоды, основные причины направления на обследование.

Материалы и методы

За 2013 г. на базе НИИ КиЭР проведено обследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии («LUNAR XR», США) 2731 пациента по стандартной программе.

Результаты и обсуждение

Среди 2731 направленного на обследование больного доля мужчин составила всего 5% (138 пациентов), из них 55 мужчин старше 60 лет (2%), 8 детей и подростков мужского пола (0,29%). Нормальная МПКТ выявлена у 44 пациентов (31,88%), низкая — у 55 мужчин (39,86%), остеопороз — у 39 (28,26%), *таблица*.

Из данных таблицы видно, что более половины направленных на обследование — мужчины молодого и среднего возраста (60,14%), при этом низкая МПКТ и остеопороз выявлены у 47 (56,63%) человек из 83. Снижение МПКТ в этой группе отмечено у пациентов с ревматическими болезнями (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), с эндокринной патологией (сахарный диабет 1-го типа, диффузный токсический зоб), заболеваниями ЖКТ (болезнь оперированного желудка, неспецифический язвенный колит, хронический аутоиммунный гепатит с переходом в цирроз печени, алиментарно-токсический гепатит с переходом в цирроз печени), болезнями легких (бронхиальная астма, альвеолит).

Мужчины пожилого и старческого возраста среди обследованных составили 39,86%, низкая МПКТ и остеопороз были выявлены у 47 человек из 55, что составило 85,45%. При этом вторичные причины снижения МПКТ выявлены только у 5 из 55 (9,09%) мужчин 60 лет и старше (2 — ревматоидный артрит, 1 — бронхиальная астма, 1 — идиопатический альвеолит, 1 — цирроз печени, у всех в настоящее время или в анамнезе — терапия глюкокортикоидами).

Снижение МПКТ менее 2,5 стандартных отклонений выявлено у 25 из 55 пожилых мужчин (45,45%). Диагностированные низкотравматичные переломы в анамнезе имелись у 13 из 55: у 1 пациента при нормальных показателях МПКТ — перелом тела поясничного позвонка, у 2 мужчин с низкой МПКТ имелись переломы длинных трубчатых костей и ребер и у 10 пациентов с остеопорозом по T -критерию ($T < -2,5$): у 1 — перелом тела одного позвонка, у 6 — множественные переломы позвонков, у 2 — множественные повторные переломы костей, у 1 — перелом предплечья.

Нормальная МПКТ была выявлена у 44 мужчин: до 59 лет — у 36 человек (81,8%), 60 лет и старше — всего у 8 (18,2%). Основная масса мужчин с нормальными показателями МПКТ была направлена на обследование врачами-стоматологами, эндокринологами, травматологами-ортопедами. Пять подростков с МПКТ в соответствии с нормальными возрастными критериями имели повторные травматические переломы костей в анамнезе (переломы во время занятий спортом — борьба, футбол), в связи с чем и были направлены на обследование.

В качестве субъективного показателя состояния здоровья пожилого человека выступает самооценка. В силу того, что старение отдельных индивидов и их групп происходит далеко не одинаково, различается и самооценка: по-разному оценивают свое здоровье мужчины и женщины; жители го-

Частота выявления отклонений минеральной плотности костной ткани от нормы у обследованных мужчин разного возраста

Возраст [1]	Минеральная плотность костной ткани			
	нормальная, $n=44$ (31,88%)	низкая, $n=55$ (39,86%)	остеопороз, $n=39$ (28,26%)	из них остеопороз с патологическими переломами, $n=21$
До 44 лет, $n=39$ (28,26%)	23 (16,67%)	12 (8,7%)	4 (2,9%)	0
45–59 лет, $n=44$ (31,88%)	13 (9,42%)	21 (15,22%)	10 (7,25%)	8 (5,8%)
<i>Всего</i> до 59 лет, $n=83$ (60,14%)	36 (26,09%)	33 (23,91%)	14 (10,14%)	8 (5,8%)
60–74 года, $n=37$ (26,81%)	8 (5,8%)	13 (9,42%)	16 (11,59%)	5 (3,62%)
75 лет и старше, $n=18$ (13,04%)	0	9 (6,52%)	9 (6,52%)	8 (5,8%)
<i>Всего</i> 60 лет и старше, $n=55$ (39,86%)	8 (5,8%)	22 (15,94%)	25 (18,12%)	13 (9,42%)

родской и сельской местности; пожилые, живущие в домашних условиях и домах-интернатах. Более того, пожилые люди зачастую не знают о действительном состоянии своего физического здоровья. Это может быть обусловлено малой частотой обращений к медицинским работникам независимо от наличия болезней и характерно, в основном, для пожилых мужчин [5]. В отличие от женщин, мужчины не обращают должного внимания на профилактику остеопороза, часто в ограниченном количестве употребляют молочные продукты, не принимают в профилактических целях препараты кальция. Все большее значение начинает приобретать низкая физическая активность среди лиц разного возраста в связи с высокой доступностью общественного и личного автотранспорта. Лишь незначительное число лиц пожилого возраста регулярно делают зарядку. Мужчины чаще женщин злоупотребляют алкоголем, среди лиц пожилого возраста также больше курящих мужчин.

Поскольку остеопороз протекает без симптомов до момента перелома костей, необходимо оценивать риск остеопороза не только у женщин, но и у мужчин, и при наличии факторов риска проводить активную профилактику и лечение [3].

Учитывая известные данные, что возраст влияет на МПКТ и вероятность десятилетнего риска переломов по FRAX (fracture risk assessment tool) [4], необходимо отметить очень низкую настороженность врачей первичного звена по выявлению остеопороза у мужчин, при достаточно активной позиции по выявлению остеопороза у женщин. Актуальность проблемы обусловлена тем, что средняя продолжительность жизни современного человека значительно выше, чем у его предков, и это означает, что пожилой и старческий возраст превращается в самостоятельный и достаточно продолжительный период жизни. Это приводит к усилению роли пожилых и старых людей в общественной, политической, культурной жизни общества [2].

Заключение

В современных условиях необходимо проводить профилактическую работу по обеспечению сохранения физической активности в пожилом возрасте и соблюдению диеты, богатой кальцием. Важно раннее выявление нарушений минерализации костной ткани, своевременная рекомендация препаратов для коррекции кальциевого обмена. Данные меры могут создать благоприятные условия для снижения общего уровня патологии не только со стороны костно-мышечной системы, но и сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и, как следствие, обеспечить возможность их независимого существования и условия для вовлечения пожилых в жизнь общества [5].

Литература

1. Дупленко Ю.К. Старение. Очерки развития проблемы. Л.: Наука, 1985.
2. Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю. Введение в психофизиологию. М.: Флинта, 2007.
3. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // Рос. мед. журн. 2003. № 23. С. 1308–1311.
4. Поворознюк В.В., Мусиенко А.С., Дзерович Н.И. Минеральная плотность и качество костной ткани, 10-летний риск остеопоротических переломов у украинских мужчин различного возраста // Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. № 3 (11). С. 52–55.
5. Соколова В.Ф., Березкая Е.А. Теория и практика реабилитации граждан пожилого возраста: Учеб. пособие. М.: Флинта, 2012.
6. Турков С.Б., Павленко О.О. Демографическая ситуация и возможные сценарии развития в Российской Федерации и Уральском экономическом регионе // Здравоохранение сегодня. 2011. Т. 2. <http://www.rosmedportal.com>.
7. Шаповаленко И.В. Возрастная психология. М.: Гардарики, 2007.
8. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation, 2013.
9. Cooper C., Melton L.J. Epidemiology of Osteoporosis // Trends Endocr. Metab. 1992. № 3. P. 224–229.
10. Hans D., Goertzen A.L., Krieg M.A., Leslie W.D. One microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study // J. Bone Mineral Res. 2011. № 26 (11). P. 2762–2769.
11. Poor G., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton J.L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men // Clin. Orthop. 1995. Vol. 319. P. 260–265.
12. Ringe J.D. Osteoporosis in men // Medicographia. 2010. № 32. P. 71–78.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 77–79

Ju. V. Polyakova, E. S. Simakova, L. E. Seewordova, B. V. Zavadovsky

OSTEOPOROSIS IN MEN: CURRENT ISSUES

Research Institute for Clinical end Experimental Rheumatology, RAS, 76 ul. Zemlyatchky, 400138 Volgograd;
e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Analysis of outpatients male patients aimed at Bone Density Measurement (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) during 2013. The study shows that men are sent to the examination for osteoporosis nearly 20 times less than women, while in men older than 60 years the decrease in bone mineral density was observed in more than 85% of cases. The identified violations of mineralization of bone tissue in men in different age periods and the main reason for referral for examination were analyzed.

Key words: osteoporosis, male, age features

Г.В. Дьячкова, Н.В. Сазонова, Т.А. Ларионова, К.А. Дьячков

ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ, ОБРАЗУЮЩИХ ТАЗОБЕДРЕННЫЙ И КОЛЕННЫЙ СУСТАВЫ, У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С КОКСАРТРОЗОМ И ГОНАРТРОЗОМ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова, 640014 Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: dgv2003@list.ru

Цель работы состояла в изучении качественных и количественных рентгенологических проявлений коксартроза и гонартроза у больных старше 60 лет. Рентгеновские исследования, КТ и мультисрезовая КТ проведены 48 больным 60–70 лет с деформирующим артрозом тазобедренного и коленного суставов. Преобладали идиопатический и диспластический артрозы. Результаты исследования показали, что рентгеноанатомические изменения в тазобедренном и коленном суставах при деформирующем артрозе сопровождаются изменением плотности головки бедренной кости, характерной перестройкой мыщелков бедренной и большеберцовой костей, надколенника, которые при КТ выявляются гораздо раньше. Характерным признаком количественного изменения плотности костной ткани у больных с деформирующим артрозом является общее снижение плотности кости в области мыщелков с относительным увеличением плотности субхондрального слоя, особенно при варусной деформации коленного сустава.

Ключевые слова: коксартроз, гонартроз, костная плотность, компьютерная томография

Патология костно-мышечной системы, в которой остеоартроз занимает лидирующее место, ведет к значительным потерям в экономической, социальной и психологической сферах. В последние годы показатель заболеваемости опорно-двигательного аппарата в России на 100 тыс. населения вырос с 10,9 до 16,9 [1]. Остеоартроз встречается у каждого третьего пациента 45–64 лет и у 60–70 % старше 65 лет, значительно ухудшая качество жизни, и является одной из основных причин временной и стойкой потери трудоспособности [6, 9, 11]. Распространенность остеоартроза коленных суставов широко варьирует, по данным различных исследователей. Так, в работе R. K. Jones и соавт. указано, что остеоартрит коленного сустава поражает около 13 % лиц 65 лет и старше [16].

Коксартроз — наиболее тяжелая форма остеоартроза, которая обычно заканчивается прогрессирующим нарушением функции сустава вплоть до полной ее потери. По материалам международной статистики, только коксартрозом страдает 10–12 % населения земного шара в структуре всех заболеваний опорно-двигательной системы [8].

Согласно современным представлениям, остеоартроз рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и все структуры сустава — субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и мышцы, а также противоположная конечность [10, 14–16]. У лиц пожилого и старческого возраста выраженность этих изменений нарастает, приводя к необратимым процессам [2, 9, 12, 20]. Учитывая постоянно увеличивающееся число операций эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов у больных старше 60 лет, необходимо четко представлять, какова степень изменения кости в зоне интереса, чтобы предотвратить возможные осложнения [17–20]. Современные методы лучевой диагностики позволяют с большой точностью и количественной оценкой получить данные о качестве кости у больных с деформирующим артрозом, состоянии хряща, параартикулярных тканей [3–5, 7].

Материалы и методы

Методом рентгенографии и мультисрезовой КТ (МСКТ) обследованы 48 больных 60–70 лет с деформирующим артрозом тазобедренного (23) и коленного сустава (25), из них женщин — 29,

мужчин — 19. Преобладали двусторонний идиопатический и диспластический коксартроз и гонартроз II и III стадии. Исследования проводили на КТ «GE Light Speed VCT», «Toshiba Aquilion-64», «Somatom Smile» фирмы «Siemens».

На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли локальные участки костной структуры головки бедренной, лонной и седалищной костей, локальные участки костной структуры мышцеков бедренной и большеберцовой костей и определяли плотность в единицах Хаунсфилда (HU), а также измеряли ширину суставных щелей коленных суставов (по топограмме, MPR). Ширину суставной щели тазобедренных суставов определяли в наиболее суженных участках сустава (верхнемедиальные и верхнелатеральные отделы тазобедренного сустава).

Обработку аксиальных срезов проводили в режиме мультипланарной реконструкции в аксиальных, коронарных и сагиттальных плоскостях. Изучали особенности рентгеноморфологии и проводили количественную оценку показателей плотности костных структур тазобедренного и коленного суставов. На третьем этапе анализировали топографо-анатомические изменения в режиме 3D-реконструкций с применением фильтров рабочей станции (рис. 1). Аналогичным способом обрабатывали данные МСКТ коленных суставов (рис. 2).

Статистическую обработку параметров плотности проводили с помощью программы Attestat, встроенной в Microsoft Excel. Для подтверждения выводов о различиях между полученными результатами в двух группах в случаях с нормальным распределением, которое имело место в анализируемых выборках, использовали *t*-критерий Стьюдента. Выборочные параметры, приводимые далее в

таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее, σ — стандартное среднеквадратичное отклонение, Me — медиана, m — ошибка средней, n — число больных, p — достигнутый уровень значимости. Для подтверждения выводов о различиях между полученными результатами в двух группах в случаях с нормальным распределением использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На рентгенограммах и при КТ-исследовании проявления деформирующего артроза отражаются следующими рентгенологическими симптомами: изменениями рентгеновской суставной щели; изменениями субхондрального слоя; изменениями формы и величины суставных концов; перестройкой трабекулярной кости в области мышцеков; изменениями окружающих мягких тканей. Однако при КТ и МСКТ можно получить более точные, количественно измеренные показатели рентгеноморфологических изменений как в тазобедренном, так и в коленном суставах.

Из рентгенологических проявлений деформирующего артроза тазобедренного сустава в анализируемой группе больных сужение суставной щели в верхнемедиальном отделе сустава имело место у всех пациентов; у 14 из них суставная щель была сужена более чем на $\frac{1}{3}$. Заострения или небольшие остеофиты на верхних краях суставных поверхностей бедренных головок и/или в области наружных краев крыши вертлужных впадин имели место у 9 больных, у 14 имели место выраженные разрастания кости с субхондральными кистами различного размера. В норме плотность

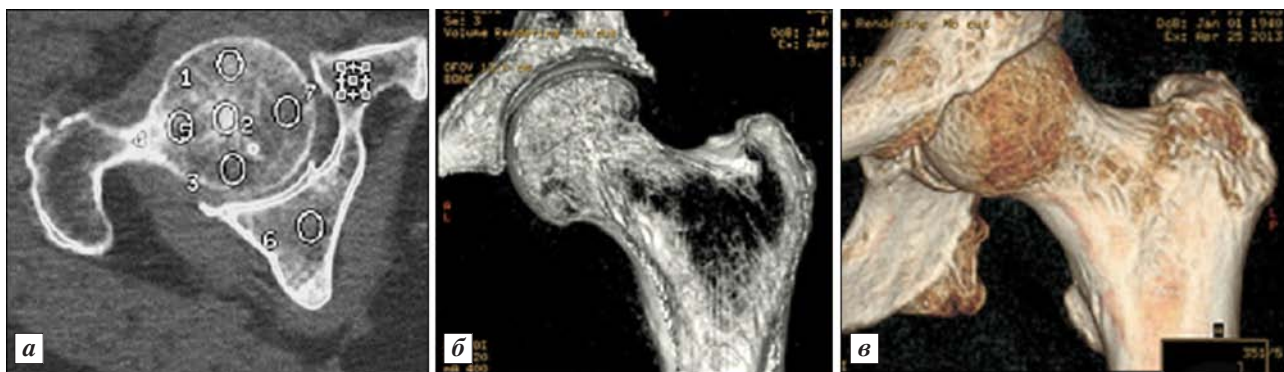


Рис. 1. Мультисрезовая КТ тазобедренных суставов.

а — аксиальная проекция; б, в — VRT; схема измерения плотности кости в разных отделах бедренной, лонной и седалищной костей (HU)

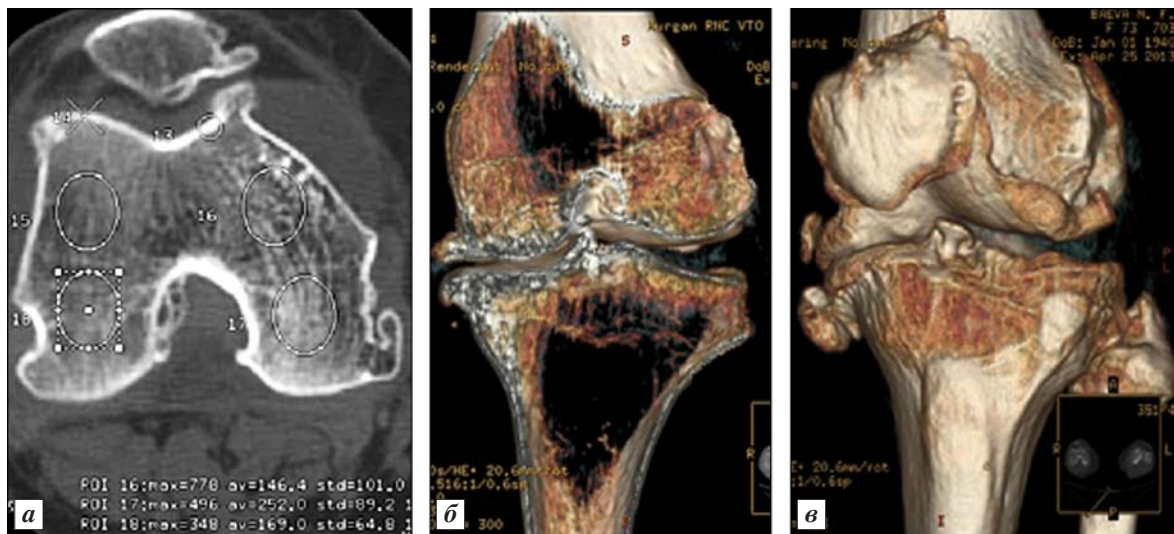


Рис. 2. Мультисрезовая КТ коленных суставов.

а — аксиальная проекция; б, в — VRT; схема измерения плотности кости в различных отделах в области мыщелка бедренной кости (HU)

субхондрального слоя лонной и седалищной костей у пациентов 25–35 лет, по нашим ранее опубликованным данным, составляет 750–800 HU [3]. У больных коксартрозом отмечено снижение плотности всех сегментов головки, лонной и седалищной костей.

При этом субхондральный склероз, описываемый как один из признаков деформирующего артроза, проявляется относительным увеличением плотности субхондрального слоя по отношению к губчатой кости. Объективные показатели плотности субхондрального слоя намного ниже, чем в норме [3]. В третьей стадии коксартроза рентгеновская семиотика дополняется рядом новых симптомов, в том числе изменением формы головки, углублением вертлужной впадины, умеренным или

выраженным субхондральным остеосклерозом, определяющимся, в первую очередь, в области крыши вертлужной впадины, затем в верхнем отделе головки; появлением кистовидных просветлений костной ткани в наиболее нагруженных участках суставных поверхностей головки и/или в субхондральном отделе крыши вертлужной впадины, уплощением и нечеткостью на отдельных участках суставной поверхности головки бедренной кости (рис. 3).

Результаты наших исследований показали, что достоверное уменьшение высоты суставной щели коленного сустава в латеральном и медиальном отделе у больных с деформирующим артрозом I–II стадии отмечено у пациентов 60–70 лет, причем в медиальном отделе на 12% больше. Измерение



Рис. 3. Мультисрезовая КТ тазобедренных суставов больной В., 70 лет.

а, б — MPR; в — ColorMap (в оттенках серого); мультисрезовая КТ больного Г., 61 год; MPR; деформирующий артроз III стадии, углубление вертлужной впадины, остеофиты и кистовидная перестройка; плотность кости в области большого вертела –25,3, в межвертельной области –15,2 HU

Высота суставной щели коленного сустава у больных 60–70 лет с деформирующим артрозом при измерении по КТ-топограммам и MPR, n=15 (M±m)

Локализация	Латеральный отдел		Медиальный отдел	
	топограмма, см	MPR, см	топограмма, см	MPR, см
Правый сустав	0,39±0,13	0,35±0,08	0,34±0,08	0,33±0,09
Левый сустав	0,35±0,09	0,32±0,05	0,36±0,08	0,36±0,08

высоты по MPR, как более точном методе, позволяющем исключить наложение теней, показало, что у больных 60–70 лет, имеющих III стадию процесса, достоверных отличий при измерении суставной щели по топограммам и MPR не найдено, так как изменения в суставах были более выражены (табл. 1).

При измерении плотности субхондрального слоя дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости у больных с деформирующим артрозом коленного сустава выявлено снижение этих показателей. Это позволяет нам предположить, что при остеоартрозе речь идет об относительном увеличении плотности субхондрального слоя, а не об истинном склеротическом процессе, когда плотность увеличивается до 1000 HU и более.

В норме плотность кости в области мыщелков бедренной кости у больных до 30 лет составляет 290,1±7,2 HU [13], в 35–55 лет, по нашим данным, — 243 (лат)—268 (мед) HU, для мыщелков большеберцовой кости — 251 (лат)—279 (мед) HU [3]. В 60–70 лет происходило уменьшение плотности для всех мыщелков с относительным увеличением ее для медиального мыщелка (табл. 2).

Чем старше был пациент и чем больше была выражена варусная деформация коленного сустава, тем меньше была плотность латеральных мыщелков, несколько увеличивалась, но была меньше нормы, плотность медиального мыщелка и значительно увеличивалась плотность субхондрального слоя (800 HU), рис. 4.

Уменьшение плотности кости в области мыщелков сопровождалось изменением структуры. На рис. 5 представлены данные МСКТ коленного сустава больной В., 70 лет, VRT, обработка на фильтрах рабочей станции. Визуализируются обширные зоны резорбции латерального мыщелка большеберцовой кости и обоих бедренных. При исследовании в аксиальной плоскости хорошо визуализируются зоны разрежения, участки грубо-трабекулярного строения, более плотные участки

Таблица 2

Плотность мыщелков бедренной и большеберцовой костей у больных 60–70 лет с деформирующим артрозом, HU (при сравнении латерального и медиального мыщелков одного сустава), n=21 (M±m)

Локализация измерения			Плотность
Мыщелки бедра	правого	латеральный	105,28±19,61*
		медиальный	168,17±65,22
	левого	латеральный	116,35±72,28
		медиальный	201,11*±38,51
Мыщелки большеберцовой кости	правой	латеральный	95,72*±30,55
		медиальный	229,76±31,47
	левой	латеральный	105,56±41,12*
		медиальный	285,15±74,49

* p<0,05

кости во внутренних отделах мыщелков и метафиза (рис. 6).

Изменения суставных замыкательных пластинок проявлялись в их уплотнении, утолщении с костными разрастаниями (остеофитами). В субхондральном слое имел место регионарный остеопороз в сочетании с остеосклерозом и очагами кистовидной перестройки, которые формирова-

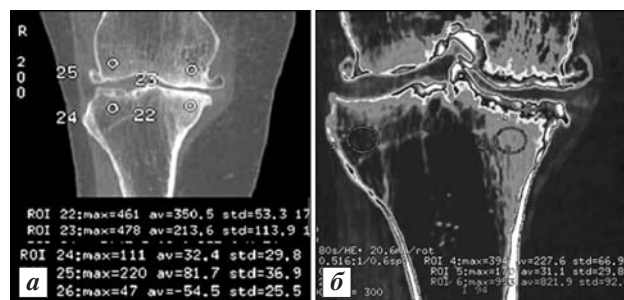


Рис. 4. Мультирезовая КТ коленных суставов больной В., 70 лет.

а — MPR, измерение плотности мыщелков бедренной и большеберцовой костей; б — Color Map (в оттенках серого); наиболее плотные участки (ROI 6—821,9HU) выявлены в субхондральном отделе внутреннего мыщелка, менее плотные (ROI 5—31,1HU) — в области внутреннего мыщелка; плотность в пределах 220–300 HU (ROI 4—227,6 HU) зафиксирована в области наружного мыщелка

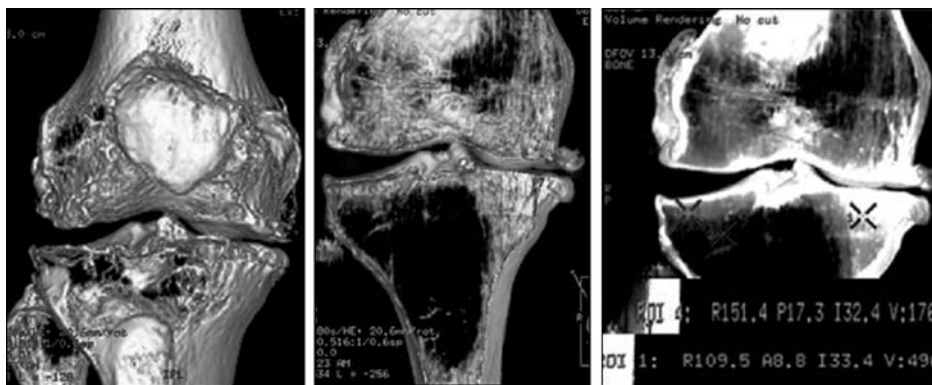


Рис. 5. Мультисрезовая КТ коленных суставов больной В., 70 лет; VRT, деформирующий артроз III стадии; плотность кости в области внутреннего мыщелка в три раза превышает плотность наружного мыщелка

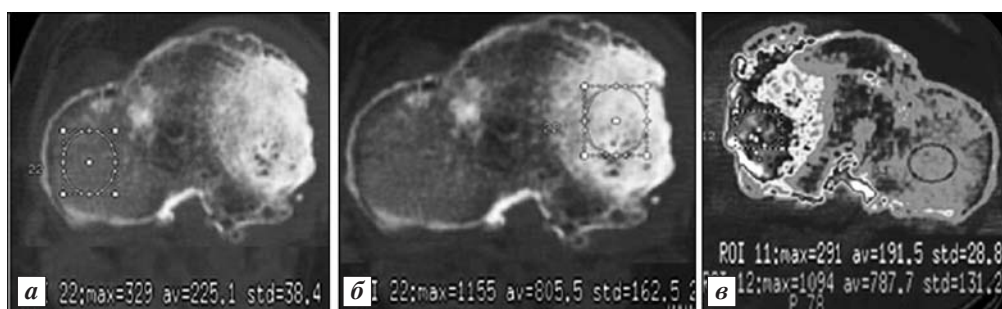


Рис. 6. Мультисрезовая КТ коленных суставов больной Б., 70 лет, VRT.

а, б — деформирующий артроз III стадии, аксиальный срез; в — измерение плотности кости в области наружного и внутреннего мыщелков, ColorMap (в оттенках серого); более плотные участки (ROI 12—787,7 HU) определяются в области внутреннего мыщелка, менее плотные (ROI 11—191,5 HU) — в области наружного мыщелка

лись в различных отделах, в том числе в области межмыщелкового возвышения. Кроме заострения межмыщелковых бугорков большеберцовой кости, наблюдали мелкие эрозии в нижней трети задней поверхности надколенника, его кистовидная перестройка, латерализация, сужение щели между надколенником и бедренной костью.

Результаты работы показали, что рентгеноанатомические изменения в тазобедренном суставе сопровождаются изменением показателей плотности головки бедренной кости, достоверно уменьшающиеся в области центрального сегмента головки и внутренних ее отделов. Отмечено снижение плотности всех костных структур, образующих тазобедренный сустав, в сравнении с возрастной нормой. Значение плотности субхондральных отделов лонной и седалищной костей значительно ниже плотности костей тазобедренного сустава в норме, что свидетельствует об относительном повышении плотности субхондрального слоя, а не об истинном субхондральном склерозе.

Заключение

Рентгеноанатомические изменения в коленном суставе при деформирующем артрозе у лиц старше 60 лет сопровождались значительными рентгеноморфологическими симптомами: уменьшением плотности кости, характерной перестройкой мыщелков бедренной и большеберцовой костей, надколенника, которые при КТ и мультисрезовой КТ выявляются гораздо раньше и могут быть критериями качества кости у больных с деформирующим артрозом, а также объективными данными при определении стадии заболевания и назначении показаний и противопоказаний к эндопротезированию или разным его методикам. Характерным признаком количественного изменения плотности костной ткани у больных с деформирующим артрозом является общее снижение плотности мыщелков бедренной и большеберцовой костей, повышение с возрастом варусной деформации, плотности медиального мыщелка большеберцовой кости (без достижения нормативных показателей) и увеличение плотности субхондрального слоя медиального мыщелка.

Литература

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Науч.-практич. ревматол. 2009. № 4. С. 41–47.
2. Волокитина Е.А., Чиркова А.М. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика терминальных стадий коксартроза // Гений ортопедии. 2000. № 2. С. 114.
3. Дьячкова Г.В., Корабельников М.А., Дьячков К.А. Количественные параметры оценки методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии вертлужной впадины и головки бедренной кости у пациентов различного возраста // Гений ортопедии. 2009. № 2. С. 131–135.
4. Жарков П.Л., Удельнова И.А., Пуртова Г.С. Рентгенологическая диагностика артроза // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2010. Т. 2. № 10. С. 11–12.
5. Лучихина Л.В., Баев А.А. Артроз коленного сустава: границы возможностей визуализационных методов исследования: Материалы VI Конгресса Рос. артроскоп. общ., 14–17 сент. 2005 г., СПб // Травматол. и ортопед. России. 2005 (спец. вып.). С. 78–79.
6. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // Экология человека. 2012. № 9. С. 53–62.
7. Сазонова Н.В., Дьячкова Г.В., Новикова О.С. и др. Комплексная рентгеноанатомическая оценка проявлений деформирующих артрозов крупных суставов нижних конечностей до и после лечения // Гений ортопедии. 2009. № 3. С. 25–30.
8. Светлова М.С. Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника, диагностика, подходы к лечению // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 46–50. <http://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-tazobedrennogo-sustava-klinika-diagnostika-podhody-k-lecheniyu> (дата обращения: 05.05.2014).
9. Цурко В.В. Остеоартроз: Герiatricкая проблема // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 24. С. 1627.
10. Amin S. Osteoarthritis and bone mineral density: what is the relation and why does it matter? // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. P. 1348–1349.
11. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: Epidemiology // Best Practice & Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. № 1. P. 3–25.
12. Egan B.A., Mentis J.C. Benefits of physical activity for knee osteoarthritis: a brief review // J. Gerontol. Nurs. 2010. Vol. 36. № 9. P. 9–14.
13. Fink C., Benedetto K.P., Hackl W. et al. Bioabsorbable polyglyconate interference screw fixation in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective computed tomography-controlled study // Arthroscopy. 2000. Vol. 16. № 5. P. 491–498.
14. Goerres G.W., Häuselmann H.J., Seifert B. et al. Patients with knee osteoarthritis have lower total hip bone mineral density in the symptomatic leg than in the contralateral hip // Clin. Densitom. 2005. Vol. 8. № 4. P. 484–487.
15. Goldring M.B., Goldring S.R. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1192. P. 230–237.
16. Jones R.K., Chapman G.J., Findlow A.H. et al. A New Approach to Prevention of Knee Osteoarthritis: Reducing Medial Load in the Contralateral Knee // J. Rheumatol. 2013. Vol. 40. № 3. P. 309–315.
17. Lingard E.A., Mitchell S.Y., Francis R.M. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty // Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 2. P. 234–239.
18. McDonald Blumer M.H. Bone mineral content versus bone density in a population with osteoarthritis: a new twist to the controversy? // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32. P. 1868–1869.
19. Okano K., Ito M., Aoyagi K. et al. Discrepancy in bone mineral densities at different skeletal sites in hip osteoarthritis patients // Mod. Rheumatol. 2014. Vol. 24. № 2. P. 340–342.
20. Zhang Y., Hannan M.T., Chaisson C.E. et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 4. P. 1032–1037.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 80–85

G.V. Diachkova, N.V. Sazonova, T.A. Larionova, K.A. Diachkov

DENSITY OF THE BONES FORMING HIP AND KNEE JOINTS IN PATIENTS AGED OVER 60 YEARS WITH COXARTHROSIS AND GONARTHROSIS ACCORDING TO MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics,
6 ul. M. Ulyanovoy, Kurgan 640014; e-mail: dgv2003@list.ru

The purpose of the study was to review quantitative and qualitative radiological manifestations of coxarthrosis and gonarthrosis in patients aged over 60 years. Radiography, computed tomography and multislice computed tomography were performed for 48 patients aged 60–70 years with deforming arthritis of the hip and knee joints. Idiopathic and dysplastic cases prevailed. The results of the study showed that roentgen anatomical changes in the hip and knee joints were accompanied by changes in the density of femoral head, typical restructuring of the femoral and tibial condyles, patella that could earlier be detected with computed tomography. A decrease in the total density of the femoral and tibial condyles and a relative increase in subchondral density with varus of the knee in particular were shown to be a specific feature of quantitative changes in the density of bone tissue in patients with deforming arthritis.

Key words: coxarthrosis, gonarthrosis, bone density, computed tomography

М. В. Стогов, Е. Н. Овчинников, Н. В. Сазонова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА СТАДИЯХ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова,
Россия, 640014 Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: stogo_off@list.ru

Изучены биохимические показатели крови, суточной мочи у пациентов с остеоартрозом на стадиях патологического процесса в разных возрастных группах (зрелый и пожилой возраст). У пациентов всех изученных возрастных групп на стадиях остеоартроза наблюдали метаболический ацидоз, активацию антиоксидантной системы, рост уровня белков острой фазы. Помимо общих для всех возрастных групп метаболических сдвигов, были и характерные возрастные изменения: у пациентов зрелого возраста прибавлялась активация ПОЛ, у пациентов пожилого возраста — отрицательный кальциевый баланс с нарастающими (как патологическими, так и возрастными) нарушениями энергетического обмена.

Ключевые слова: остеоартроз, зрелый и пожилой возраст, биохимия крови

Остеоартроз представляет собой большую гетерогенную группу хронических заболеваний самой разной этиологии со сходными патогенетическими механизмами и, в силу этого, с похожими клиническими проявлениями [3, 5, 10]. Чаще всего развивается остеоартроз тазобедренного и коленного суставов [1, 2]. В последнее время уровень заболеваемости остеоартрозом не снижается, более того, прогноз на 2020 г. обещает удвоение числа заболевших в разных возрастных группах, особенно среди лиц старше 55 лет [8].

На сегодня представления о патогенезе остеоартроза связаны с достаточно сложной комбинацией дистрофических, воспалительных и инволютивных изменений в хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке сустава [4, 6, 9, 12]. Есть основания полагать, что развитие патологических и, прежде всего, патохимических изменений при остеоартрозе в большей степени вызваны возрастными переменами, причем не столько местного, сколько системного характера, определяющими условия и скорость развития остеоартроза. Цель настоящего исследования — сравнительный анализ метаболического статуса пациентов разных

возрастных групп на стадиях остеоартроза крупных суставов.

Материалы и методы

Биохимические исследования проведены у 176 пациентов, которым первично диагностировали остеоартроз крупных суставов (из них 55 — с двусторонним коксартрозом, 121 — с двусторонним гонартрозом). Диагноз устанавливали после проведения клинико-рентгенологического обследования и УЗИ суставов по Н. С. Косинской (1961). Все пациенты были разделены на три возрастные группы (согласно возрастной периодизации из Рекомендаций VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР, 1965): 1-я ($n=53$) — пациенты первого зрелого возраста (21–35 лет); 2-я ($n=99$) — пациенты второго зрелого возраста (36–55 лет женщины; 36–60 лет мужчины); 3-я ($n=24$) — пациенты пожилого возраста (56–75 лет женщины; 61–75 лет мужчины). Пациенты внутри возрастных групп были дополнительно разделены в зависимости от стадии остеоартроза (табл. 1).

Статистические данные показывают, что в изученной популяции (все пациенты — жители Кургана и Курганской обл.) чаще всего остеоартроз на I стадии диагностировали в период зрелого возраста — 92,8 %, в пожилом возрасте — в 7,2 % случаев. При этом в большинстве случаев (56,3 %) остеоартроз развивался (от I до III стадии) в период второго зрелого возраста, 13,6 % случаев приходится на группу пожилого возраста.

У всех пациентов исследовали сыворотку и плазму крови, эритроцитарную взвесь и суточную мочу. В сыворотке крови изучали активность фосфатаз (щелочная [ЩФ] и костный изофермент кистой [ТрКФ] фосфатазы), концентрацию общего кальция, неорганического фосфата, магния, сиа-

Сводные данные обследованных пациентов, % от общего числа по стадиям, абс. число, средний возраст (лет)

Возрастная группа	I стадия	II стадия	III стадия	Итого (сводные по группам)
1-я, n=53	45,2 % (n=38) 26,4±5,2	12,9 % (n=9) 28,7±5,8	27,3 % (n=6) 29,0±6,0	30,1 % (n=53) 27,0±5,3
2-я, n=99	47,6 % (n=40) 45,1±5,6	70,0 % (n=49) 46,7±4,9	45,4 % (n=10) 52,0±2,5	56,3 % (n=99) 46,6±5,3
3-я, n=24	7,2 % (n=6) 57,8±1,3	17,1 % (n=12) 61,7±4,6	27,3 % (n=6) 62,5±4,9	13,6 % (n=24) 60,9±4,1

ловой и глюкуроновой кислот, лактата, пирувата, общего белка и отдельных белковых фракций, общих липидов. В плазме крови определяли концентрацию диеновых конъюгат, МДА, веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов. В суточной моче определяли концентрацию кальция, в эритроцитах — активность антиоксидантного фермента (СОД). На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике при РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова Минздрава РФ.

Активность ферментов, концентрацию кальция, фосфата, магния, общего белка, лактата определяли на фотометре «Stat Fax® 1904+» (США), используя наборы реагентов фирмы «Vital Diagnostic» (Санкт-Петербург). Концентрацию сиаловых кислот определяли наборами реагентов «Сиалотест 100» (Санкт-Петербург). В депротеинизированной сыворотке определяли содержание пирувата по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, глюкуроновой кислоты — по реакции с карбазолом [11], в плазме — МДА по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Уровень диеновых конъюгат в плазме крови определяли в гептановой фазе после экстракции гептан-изопропаноловой (1:1) смесью при длине волны 232 нм. Концентрацию диеновых конъюгат и МДА рассчитывали на 1 мг общих липидов сыворотки, которые, в свою очередь, определяли с помощью наборов реагентов фирмы «LaChema» (Чехия). Содержание олигопептидов и веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови определяли по методу Малаховой [7]. Концентрацию ионизированного кальция рассчитывали из содержания общего кальция по белку сыворотки [7]. Активность СОД в эритроцитах определяли по реакции, основанной на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия НАДН и феназинметсульфата. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимого для 50 % ингибирования реакции восстановления. Электрофорез белковых фракций про-

водили на системе «Beckman Paragon» (США) с помощью наборов реагентов и пластин фирмы «Beckman&Coulter».

Показатели, полученные у пациентов разных возрастных групп, сравнивали со значениями соответствующей возрастной нормы, в качестве которой использовали показатели 28 практически здоровых людей 30—61 года. Для оценки достоверности различий полученных результатов использовали непараметрический критерий Вилкоксона для несвязанных выборок.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов всех возрастных групп биохимические показатели достоверно отличались от соответствующей возрастной нормы. Так, на всех метаболических профилях отмечено достоверное снижение (относительно нормы) концентрации сиаловой кислоты (точка 4), рост концентрации лактата, пирувата и α_1 -глобулинов в сыворотке крови (пики 10, 11 и 14, соответственно), а также увеличение активности СОД в эритроцитах (пик 20), рис. 1. Такие изменения, проявляющиеся на I стадии остеоартроза во всех возрастных группах, свидетельствовали о наличии общих системных сдвигов обменных процессов, вызывающих развитие остеоартроза. К таким системным сдвигам можно отнести: гипоксию, выражавшуюся в росте недоокисленных продуктов гликолиза в сыворотке крови (лактата и пирувата); наличие острофазовой реакции, выраженной в росте α -глобулиновых сывороточных фракций белка; активацию компенсаторных защитных механизмов, в частности антиоксидантной системы (рост активности СОД).

Помимо общих изменений метаболического профиля, у пациентов отдельных возрастных групп обнаруживали характеристические пики, не обнаруживаемые в других группах (см. рис. 1). Так, у пациентов 1-й и 2-й групп зафиксирован значимый рост МДА (пик 19) и диеновых конъюгат (пик 18) в плазме крови, соответственно. Такие

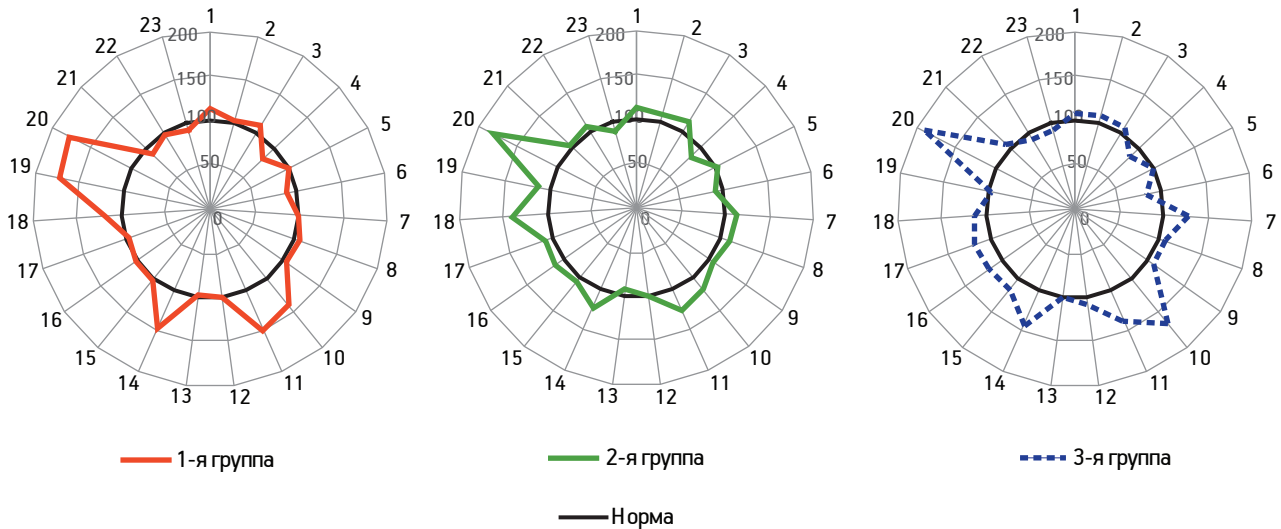


Рис. 1. Метаболические профили (% от нормы) у пациентов разных возрастных групп на I стадии остеоартроза.

Примечание. Возрастные нормы соответствующих показателей приняты за 100%. По радиусу: 1 — ЦЦФ, 2 — ТрКФ, 3 — глюконовая кислота, 4 — сиаловая кислота, 5 — кальций общий; 6 — кальций ионизированный, 7 — кальций мочи, 8 — фосфат, 9 — магний, 10 — лактат, 11 — пируват, 12 — общий белок, 13 — альбумин, 14 — α_1 -глобулин, 15 — α_2 -глобулин, 16 — β -глобулин, 17 — γ -глобулин, 18 — диеновые конъюгаты, 19 — МДА, 20 — СОД, 21 — общие липиды, 22 — вещества низкой и средней молекулярной массы, 23 — олигопептиды

наблюдения свидетельствовали о том, что в звене патогенеза остеоартроза у пациентов зрелого возраста присутствовал элемент развития неконтролируемого ПОЛ, так как и диеновые конъюгаты, и МДА — конечные метаболиты ПОЛ. У пациентов пожилого возраста (3-я группа) также отмечали характеристические изменения, не обнаруживаемые в других группах, — гипокальциемии (снижение метаболического профиля в точке 6) и гиперкальциурию (значительный пик в точке 7). Следовательно, в отличие от пациентов зрелого возраста, у пациентов пожилого возраста в генез

остеоартроза включены механизмы, связанные с нарушением кальциевого обмена, выраженные в отрицательном кальциевом балансе.

Учитывая приведенные выше данные, мы проанализировали изменения метаболических показателей у пациентов разных возрастных групп в зависимости от стадии заболевания. Обнаружено, что большинство метаболических изменений у пациентов изученных возрастных групп на I стадии остеоартроза при прогрессировании болезни сохранялось (табл. 2). Так, концентрация недоокисленных продуктов гликолиза — лактата и

Таблица 2

Концентрация некоторых метаболитов в сыворотке крови и активность СОД в эритроцитах у пациентов разных возрастных групп на стадиях остеоартроза, $M \pm SD$

Показатель	Группа	Норма	I стадия	II стадия	III стадия
Лактат, ммоль/л	1-я	1,96±0,46	2,77±0,45*	2,52±0,61*	3,26±0,10*
	2-я	2,00±0,53	2,63±0,50*	3,18±0,93*	3,04±0,53*
	3-я	2,20±0,50	3,72±0,75*	3,69±1,07*	4,37±1,16*
Пируват, мкмоль/л	1-я	190±54	301±101*	244±60	366±70*
	2-я	192±57	251±59*	283±77*	235±53
	3-я	202±69	278±52*	311±90*	340±100*
α_1 -глобулин, г/л	1-я	1,9±0,3	2,8±0,6*	2,7±0,5*	—
	2-я	1,9±0,4	2,4±0,3*	2,2±0,2*	2,6±0,3*
	3-я	2,1±0,5	3,1±0,4*	2,7±0,1*	—
СОД, мкМ НСТ-10 ⁹ Эр/мин	1-я	22±2	36±9*	34±10*	27±6
	2-я	22±5	36±9*	29±7*	31±5*
	3-я	23±4	38±11	32±9*	38±11*

* Значимые отличия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

пирувата, уровень α_1 -глобулина в сыворотке крови и активность СОД в эритроцитах у пациентов 1–3-й групп на всех стадиях остеоартроза сохранялись значимо высоко относительно соответствующей возрастной нормы. При этом необходимо отметить, что у пациентов 3-й группы концентрация лактата в сыворотке крови относительно возрастной нормы была наибольшей, превышая норму более чем на 67% на всех стадиях остеоартроза, тогда как у пациентов 1–2-й групп максимальное увеличение лактата в сыворотке крови составляло не выше 66% от нормы. Такие изменения говорят о том, что, несмотря на общие патохимические изменения при развитии остеоартроза в разные возрастные периоды, у пациентов пожилого возраста существенным звеном патогенеза заболевания являлась гипоксия как причина наблюдаемого более выраженного лактатацидоза.

Интересные особенности были выявлены при изучении обмена кальция у пациентов разных

возрастных групп. Как было указано нами выше, нарушения кальциевого баланса на I стадии остеоартроза присутствовали только у пациентов пожилого возраста (3-я группа). В дальнейшем, на II–III стадии остеоартроза, у данных пациентов гипокальциемии не отмечали, а высокую экскрецию кальция отмечали только на III стадии остеоартроза (рис. 2). В свою очередь, у пациентов зрелого возраста (1–2-я группы) кальциевый баланс нарушался параллельно с развитием остеоартроза — на II–III стадии отмечали гиперкальциемию, на III — гипокальциемию.

Концентрация диеновых конъюгат в плазме крови, которая была увеличена на I стадии остеоартроза только у пациентов 2-й группы, заметно увеличивалась на III стадии у пациентов и 1-й, и 2-й групп (рис. 3). Уровень МДА в плазме, увеличенный на I стадии остеоартроза у пациентов 1-й группы, в дальнейшем был повышен только у пациентов 2-й группы на III стадии остеоартро-

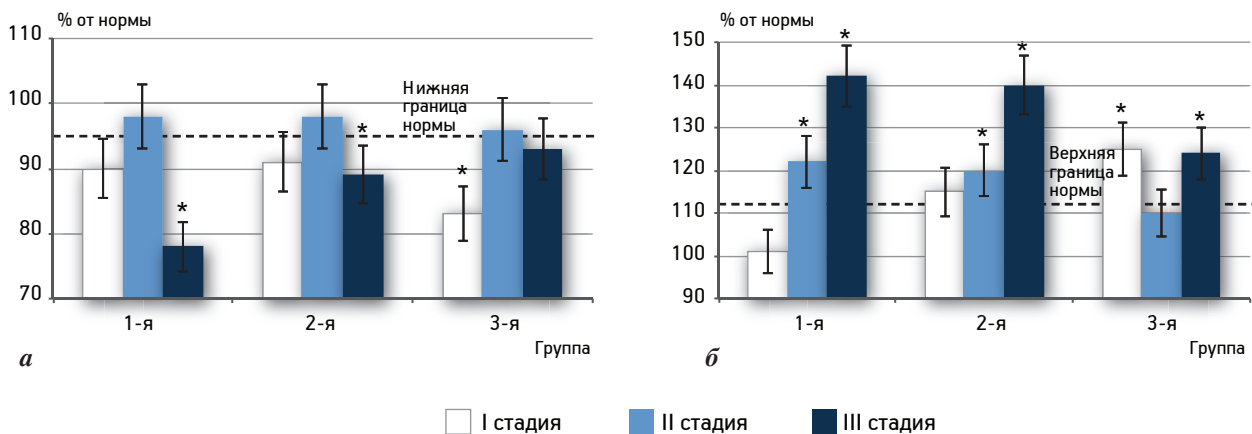


Рис. 2. Концентрация (% от возрастной нормы, принятой за 100%) ионизированного кальция (а) в сыворотке крови, а также уровень экскреции кальция (б) в суточной моче у пациентов разных возрастных групп на стадиях остеоартроза; * значимые отличия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

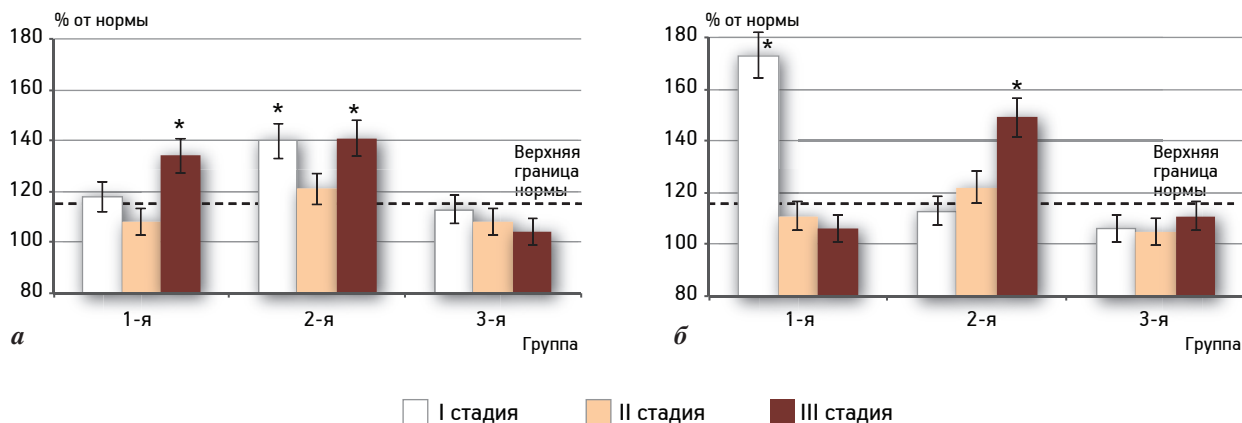


Рис. 3. Концентрация (% от возрастной нормы, принятой за 100%) диеновых конъюгат (а) и МДА (б) в плазме крови у пациентов разных возрастных групп на стадиях остеоартроза; * значимые отличия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

за. У пациентов пожилого возраста концентрация продуктов ПОЛ на всех стадиях остеоартроза находилась в границах возрастной нормы. Учитывая количественные изменения данных показателей, можно заключить, что активация ПОЛ, как звено патогенеза остеоартроза, проявлялась только у пациентов зрелого возраста (1–2-я группы).

Заключение

Представленные результаты биохимического исследования указывают на то, что у пациентов с остеоартрозом на I стадии патологического процесса формируется общая для всех изученных возрастных периодов патохимическая картина: метаболический ацидоз, активация антиоксидантной системы, диспротеинемия с преобладанием α -глобулинов. Помимо общих для всех возрастных групп метаболических сдвигов, находились и характерные возрастные изменения: у пациентов зрелого возраста к отмеченным выше изменениям прибавлялась активация ПОЛ, у пациентов пожилого возраста — отрицательный кальциевый баланс.

Отсутствие на стадиях остеоартроза значительных метаболических отличий между пациентами первого и второго зрелого возраста позволяет заключить, что патогенез остеоартроза в обеих подгруппах периода зрелого возраста был одинаков. Поэтому причинами раннего развития остеоартроза, по-видимому, является недостаток компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватный кислородный режим тканей, а также недостаток противовоспалительных (иммунитет) и антиоксидантных факторов (витамины).

В отличие от пациентов зрелого возраста, ведущим патохимическим механизмом остеоартроза у пожилых людей (после 55–60 лет) являлся отрицательный кальциевый баланс с нарастающими (как патологическими, так и возрастными) нару-

шениями энергетического обмена (как системного, так и местного, в пределах параартикулярных тканей, генеза). Это предполагает возможные пути профилактики заболевания в данной возрастной группе.

Полученные данные позволяют также использовать представленные метаболические профили у людей разных возрастных групп для прогноза и оценки течения остеоартроза крупных суставов.

Литература

1. Журавлев С.М., Новиков П.Е. Современные проблемы травматизма, ортопедической заболеваемости и их неблагоприятных последствий // *Анналы травматол. и ортопед.* 1996. № 2. С. 5–11.
2. Корж А.А. Современные реальности в ортопедии и травматологии и перспективы развития специальности // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова.* 1997. № 1. С. 3–5.
3. Миронов С.П., Омеляненко И.П. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова.* 2001. № 2. С. 96–99.
4. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. М.: Медицина, 1988.
5. Попова Л.А., Сазонова Н.В., Волокитина Е.А. Коксартроз в структуре заболеваний опорно-двигательной системы: современный взгляд на этиологию, патогенез и методы лечения // *Гений ортопед.* 2006. № 4. С. 91–98.
6. Сазонова Н.В., Лунева С.Н., Стогов М.В. Динамика биохимических показателей сыворотки крови и мочи у пациентов с двусторонним гонартрозом при амбулаторном лечении // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова.* 2008. № 3. С. 52–57.
7. *Справочник по лабораторным методам исследования* / Под ред. Л.А.Даниловой. СПб.: Питер, 2003.
8. Цурко В.В. Остеоартроз: проблемы гериатрии. М.: Ньюдиамед, 2004.
9. Щиплев С.А., Блохин М.П. Реактивные артриты: клинико-лабораторные и иммунологические аспекты // *Иммунология.* 2003. № 3–4. С. 275.
10. Bekke S. The pathogenesis of rapidly destructive coxarthrosis // *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 2000. Vol. 65. № 9. P. 720–730.
11. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reactions // *Ann. Biochem.* 1962. Vol. 4. № 4. P. 330–334.
12. Sordet C., Cantagrel A., Schaevebeke T., Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies // *Joint Bone Spine.* 2005. Vol. 72. № 6. P. 503–514.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 86–90

M. V. Stogov, E. N. Ovchinnikov, N. V. Sazonova

METABOLIC STATUS OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS ON THE STAGES OF OSTEOARTHRITIS

Russian G. A. Ilizarov Scientific Centre, 6 ul. M. Ulyanovoy, Kurgan 640014, Russia; e-mail: stogo_off@list.ru

This study investigated the biochemical parameters of blood and urine in patients with osteoarthritis in the stages of the pathological process in different age groups. The patients of all age groups in the stages of osteoarthritis demonstrated metabolic acidosis, activation of the antioxidant system and increase in acute phase proteins. In addition to the total for all age groups metabolic shifts the characteristic age-related changes were observed: activated reaction of lipid peroxidation in middle-aged patients and negative calcium balance, with increasing energy metabolism disorders in elderly patients.

Key words: osteoarthritis, middle and elderly age, blood biochemistry

Н. А. Прокопенко

ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины; 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: naprok@bigmir.net

Изучали индивидуальную специфику эмоциональных переживаний у женщин среднего и пожилого возраста с учетом фона вегетативной регуляции сердца, ВРС (ваготония, нормотония, симпатотония). Для физиологического контроля функционального состояния обследуемых во время эмоциональных проб использовали компьютерную пульсовую диагностику. При внутренней индукции эмоций у ваготоников и симпатотоников наблюдали изменения вегетативного баланса в сторону активации симпатико-адреналового звена и увеличение степени напряжения регуляторных систем организма, независимо от возраста. Спектральная структура ВРС указывала на переход регуляции ритма с рефлекторного вегетативного уровня на гуморально-метаболический. У нормотоников обеих возрастных групп регуляция функционального состояния осуществлялась за счет быстрой системы реагирования *HF*-компонента. Это свидетельствует о том, что лица с признаками вегетативного дисбаланса имеют более низкие адаптационные возможности. Показано, что индивидуальные различия, связанные с особенностями нейрогуморальной регуляции, являются одним из факторов, которые определяют специфику и силу эмоционального переживания. Полученные результаты позволяют объяснить некоторые механизмы возникновения нейрогенных заболеваний.

Ключевые слова: *вариабельность ритма сердца, вегетативный дисбаланс, эмоциональные переживания, особенности нейрогуморальной регуляции, адаптационные резервы*

Адаптационные возможности организма находятся в прямой зависимости от его функциональных резервов, от способности мобилизовать последние для поддержания и сохранения гомеостаза в различных стрессорных ситуациях. Чем ниже функциональные резервы организма, тем выше должно быть напряжение регуляторных систем для обеспечения необходимого уровня функционирования основных жизненно важных систем организма. Наиболее простым и доступным методом оценки функционального состояния и адаптивных резер-

вов организма в настоящее время является анализ вариабельности ритма сердца (ВРС). Он позволяет оперативно судить об изменениях вегетативного баланса, взаимодействии симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной регуляции, активности симпатико-адреналовой системы. Он также дает возможность предугадать сбой в работе сердечно-сосудистой системы, оценить тяжесть патологического процесса, выработать рекомендации по подбору оптимальной терапии, прогнозировать исход и эффективность лечения. Этим объясняется широкое применение метода в прикладной физиологии, функциональной диагностике и клинической практике [8–10].

Как известно, сердце — обильно иннервированный орган. Изменение ритма сердечных сокращений — универсальная реакция организма в ответ на любую нагрузку. Система управления ритмом сердца построена по иерархическому принципу. Иерархическая структура уровней регуляции ритма сердца включает нервный аппарат самого сердца, ряд нейронных систем спинного мозга, ствола мозга, область гипоталамического комплекса и кору головного мозга. Двухконтурная модель управления организацией сердечного ритма, предложенная Р. М. Баевским, — это максимальное упрощение сложнейшей системы нервно-рефлекторной и нейрогуморальной регуляции ритма сердца. Согласно этой модели, выделяют два контура регуляции ритма сердца — автономный и центральный. Автономный контур, включающий синусовый узел, блуждающие нервы и их ядро в продолговатом мозге, характеризует активность парасимпатической системы и отражается высокочастотными колебаниями в волновой структуре ритма сердца в диапазоне частот 0,15–0,40 Гц. Центральный контур управления ритмом сердца представлен вазомоторным центром и подкорко-

выми симпатическими центрами, активность которых отражается в спектре мощности ритма сердца в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц (медленные волны 1-го порядка) и 0,003–0,04 Гц (медленные волны 2-го порядка). Мощность этих колебаний тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга. Контур центральной регуляции является источником корригирующих воздействий на синусовый узел через нервные и гуморальные каналы и вмешивается в работу автономного контура только в случае перенапряжения и функциональной недостаточности.

Для оценки вегетативных механизмов регуляции ритма сердца используют различные функциональные пробы, целью проведения которых является выяснение реакции вегетативной нервной системы (ВНС) на раздражители. Одной из таких проб является психоэмоциональная, в частности — воспроизведение состояния эмоционального напряжения. Любая эмоция, позитивная или негативная, изменяет энергетическое состояние человека. В условиях эмоционального напряжения происходит активизация как трофотропной, так и эрготропной систем регуляции. Исход стрессовой реакции зависит от взаимоотношения активности этих систем. В индивидуальных различиях ответной реакции на стрессорное воздействие важная роль принадлежит исходному состоянию вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования — выделение и количественное определение влияния на ритм сердца у женщин разного возраста в условиях эмоциональных переживаний каждого из звеньев регуляции, оценка на этой основе текущего функционального состояния организма и его адаптационных резервов, учитывая фон нейрогуморальной регуляции.

Материалы и методы

Обследованы 37 женщин (19 женщин 30–40 лет, 18 женщин 60–70 лет) без наличия выраженной сердечно-сосудистой патологии. Различные эмоциональные состояния индуцировали, предлагая испытуемым представить ситуации, вызывающие чувства радости (положительные эмоции) и чувства горя (отрицательные эмоции). Для физиологического контроля функционального состояния обследуемых во время эмоциональных проб использовали компьютерную пульсовую диагностику «Кардиоспектр» [5, 6]. Запись кардиоинтервалографии (КИГ) проводили в утренние часы, в по-

ложении испытуемой сидя. Продолжительность записи — 15 мин (5 мин — в состоянии покоя, 5 мин — в условиях моделирования положительных эмоций, 5 мин — в условиях моделирования отрицательных эмоций). При исследовании ВРС определяли и анализировали следующие показатели: среднюю длительность интервалов RR (NN) и обратную величину этого показателя — ЧСС; стандартное отклонение длительности RR -интервалов ($SDNN$); корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними RR -интервалами ($RMSSD$); долю последовательных интервалов NN , различие между которыми превышает 50 мс ($\rho NN50$); триангулярный индекс (ТИ); амплитуду моды ($A_{мо}$ — относительное количество кардиоинтервалов (%), соответствующих диапазону моды); общую мощность спектра КИГ (TP); мощность в диапазоне высоких частот (HF); мощность в диапазоне низких частот (LF); мощность в диапазоне очень низких частот (VLF); симпатовагальный индекс (LF/HF). По показателям вариационной пульсометрии рассчитывали индекс напряжения Баевского (ИБ), по спектральным компонентам ВРС — индекс централизации как отношение суммы мощностей LF и VLF к мощности HF (IC_c). IC_c является количественной характеристикой соотношений между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма. Функциональное состояние организма обследуемых оценивали по математической модели в виде уравнений дискриминантной функции, в которые входят показатели ВРС (ЧСС, ИБ, $\rho NN50$, $HF\%$) [2, 4]. Эта модель в виде двух уравнений дискриминантной функции позволяет характеризовать функциональное состояние организма в пространстве состояний, образуемом координатами двух канонических переменных: ФР — характеризует функциональные резервы организма (ось абсцисс) и СН — характеризует степень напряжения регуляторных систем организма (ось ординат).

Результаты и обсуждение

Как известно, при старении происходят выраженные изменения как статистических, так и спектральных показателей ВРС. Это подтверждается данными, полученными в нашем исследовании. С возрастом достоверно снижаются такие показатели, как $SDNN$, $\rho NN50$, $RMSSD$, и в то же время увеличивается $A_{мо}$ и растет индекс Баевского (рис. 1). Что касается спектральных показателей, то на фоне уменьшения общей мощ-

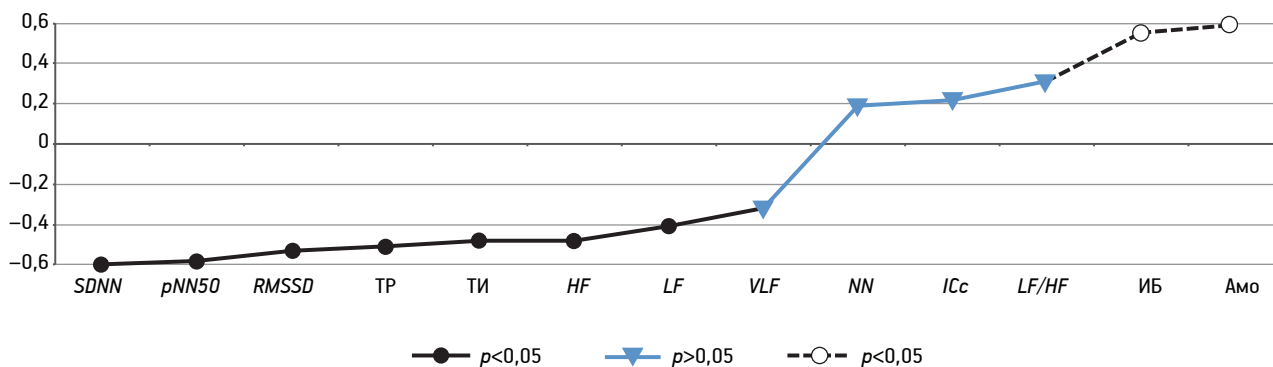


Рис. 1. Корреляция показателей вариабельности ритма сердца и возраста у обследованных женщин

ности спектра его составляющие уменьшаются неодинаково. Значительнее уменьшается мощность в *HF*-диапазоне, менее значительно — в *VLF*-диапазоне. С возрастом вегетативный баланс изменяется в сторону преобладания симпатического отдела ВНС. Об этом свидетельствует рост симпатовагального индекса, а также индекса централизации.

Частота и ритмичность сердечбиений в значительной степени находятся под воздействием ВНС. Для парасимпатической нервной системы наиболее характерен отрицательный хронотропный эффект, а для симпатической — положительное инотропное и тонотропное влияние. При отсутствии возмущающих воздействий на организм, между этими двумя отделами ВНС существует устойчивое равновесие, то есть вегетативный баланс. Этот баланс у разных людей неодинаков, зависит от индивидуальных особенностей и определяет тип вегетативной регуляции.

Для практически здоровых лиц молодого возраста при исходной (фоновой) записи ВРС характерно следующее [7]:

- наличие хорошо выраженных волн сердечного ритма во всех трех диапазонах частот;
- $TP > 2500 \text{ мс}^2/\Gamma\text{ц}$ (с возрастом и у лиц, ведущих малоактивный образ жизни, $TP > 1500 \text{ мс}^2/\Gamma\text{ц}$);
- баланс отделов ВНС, определяемый как соотношение LF/HF , в пределах 0,5–1,1 (с возрастом и у лиц, ведущих малоактивный образ жизни, LF/HF в пределах 0,7–1,1).

По результатам анализа записи ВРС в состоянии покоя, каждая обследуемая женщина была условно отнесена к одной из трех групп по типу вегетативной регуляции: ваготоники ($LF/HF < 0,5$ для возрастной группы 30–40 лет; $LF/HF < 0,7$ для возрастной группы 60–70 лет); нормотоники (LF/HF в пределах 0,5–1,1 для возрастной

группы 30–40 лет; LF/HF в пределах 0,7–1,1 для возрастной группы 60–70 лет); симпатотоники ($LF/HF > 1,1$). С помощью математической модели в виде двух уравнений дискриминантной функции для каждой испытуемой вычислены показатели ФР и СН, по которым состояние каждой испытуемой отнесено к одному из четырех функциональных состояний: физиологическая норма; донозологические состояния; преморбидные состояния; патологические состояния. Здесь использована классификация функциональных состояний организма, предложенная Р. М. Баевским и А. П. Берсеновой [1, 3]. Таким образом, согласно значениям ФР и СН, функциональные состояния ваготоников в возрастной группе 30–40 лет (Вм) охарактеризованы как патологические, состояния ваготоников в возрастной группе 60–70 лет (Вп) — как физиологическая норма. Состояния лиц в группе нормотоников 30–40 лет (Нм) по значениям канонических переменных ФР и СН были отнесены к донозологическим, состояния нормотоников 60–70 лет (Нп) — к преморбидным. Для группы симпатотоников 30–40 лет (См) величины канонических переменных указывают на наличие преморбидных состояний, для группы симпатотоников 60–70 лет (СП) — на физиологическую норму (табл. 1).

Данная процедура распределения испытуемых на четыре группы с различными функциональными состояниями проведена нами для дальнейшего анализа изменений функционального состояния испытуемых при эмоциональных пробах, чтобы глубже понять механизмы наблюдаемых изменений.

При проведении эмоциональных проб функциональные состояния в группе Вм и См не изменились и характеризовались как патологические и преморбидные (соответственно, в группе Вм и См), при этом наблюдали увеличение степени напряжения регуляторных систем, сопровождае-

Изменение функционального состояния организма у женщин разного возраста при положительных и отрицательных эмоциях в зависимости от исходного состояния вегетативной регуляции

Исходное состояние вегетативной регуляции	Женщины 30–40 лет				Женщины 60–70 лет	
	исходное состояние	эмоции+	эмоции–	исходное состояние	эмоции+	эмоции–
Ваготония	Патологическое	Патологическое	Патологическое	Физиологическая норма	Преморбидное	Преморбидное
Нормотония	Донозологическое	Физиологическая норма	Физиологическая норма	Преморбидное	Донозологическое	Физиологическая норма
Симпатотония	Преморбидное	Преморбидное	Преморбидное	Физиологическая норма	Физиологическая норма	Преморбидное

мое ростом ИБ. Несмотря на то, что при положительных эмоциях у молодых ваготоников и симпатотоников уменьшался ICc и вегетативный баланс смещался в сторону усиления активности парасимпатической системы, эти изменения наблюдали на фоне снижения TR , что можно рассматривать как результат активации более высоких уровней регуляции. Особенно отчетливо выявляется тенденция к росту всех показателей, характеризующих состояние симпатико-адреналовой системы, включая и подкорковый сосудистый центр и гуморально-метаболический уровень регуляции и в целом центральный контур регуляции, у Вм и См при внутренней индукции отрицательных эмоций (табл. 2).

Напротив, у Нм регуляция функционального состояния осуществлялась за счет быстрой системы реагирования HF -компонента, и их состояния сместились в сторону физиологической нормы. При положительных эмоциях на фоне увеличения мощности в HF -диапазоне происходит перераспределение мощностей между LF - и VLF -диапазоном в сторону увеличения мощности LF -диапазона. Модуляция симпатической активности парасимпатическими влияниями сопровождается отчетливым смещением вегетативного баланса в сторону усиления активности парасимпатической системы с соответствующим одновременным снижением симпатической активности (рис. 2). При отрицательных эмоциях наблюдали дальнейший рост абсолютной мощности HF -компонента на фоне снижения мощности в диапазоне очень низких частот. Таким образом, здесь наблюдали защитную, восстановительную реакцию с включением механизмов саморегуляции в виде активации автономных парасимпатических звеньев регуляции.

При проведении функциональных проб у Вп и Сп наблюдали изменения вегетативного баланса в виде активации симпатико-адреналовой системы. При внутренней индукции положительных эмоций у Вп на фоне относительного и абсолютного увеличения низкочастотных колебаний (LF -компонент) снижалась общая мощность спектра, что может свидетельствовать об ухудшении функционального состояния (см. табл. 2). У Сп при положительных эмоциях изменения показателей ВРС обусловлены, в основном, не перестройкой вегетативного баланса, а включением более мощных нейрогормональных механизмов центральной регуляции. Снижение активности одновременно и симпатического, и парасимпатического отделов может быть обусловлено лишь торможением нижележащих уровней управления вышележащими, что, безусловно, связано с активацией гипоталамо-гипофизарного уровня регуляции вегетативных функций.

При отрицательных эмоциях у пожилых ваготоников и симпатотоников увеличивался ICc , рос ИБ. Соответствующая перестройка механизмов регуляции, наблюдаемая на фоне снижения общей ВРС и мощности спектра дыхательных волн, характеризуется включением в процессы регуляции более высоких уровней управления физиологическими функциями. Структура ВРС указывает на переход регуляции ритма сердца с рефлекторного вегетативного уровня на более низкий — гуморально-метаболический, который не способен быстро обеспечивать гомеостазис. Функциональные состояния Вп и Сп во время проведения эмоциональных проб менялись, в основном, за счет увеличения степени напряжения регуляторных систем и смещения в сторону преморбидных состояний.

В группе Нп в результате проведения проб наблюдали достоверное увеличение TR за счет повышения вклада высокочастотных колебаний HF , что отражает рост парасимпатической активности. Динамика показателей ВРС

Сдвиги показателей волновой структуры ритма сердца и общей мощности спектра у женщин разного возраста при положительных и отрицательных эмоциях в зависимости от исходного состояния вегетативной регуляции

Исходное состояние вегетативной регуляции	Женщины 30–40 лет				Женщины 60–70 лет			
	LF	HF	VLF	TP	LF	HF	VLF	TP
<i>Положительные эмоции</i>								
Ваготония	↓	↑	↓	↓	↑	–	↓	↓
Нормотония	↑	↑	↓	–	↓	↑	–	↑
Симпатотония	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↑	–
<i>Отрицательные эмоции</i>								
Ваготония	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Нормотония	–	↑	↓	–	↓	↑	↓	↑
Симпатотония	↑	↓	–	↓	↓	↓	↑	↓

Примечание. ↑ — увеличение показателя; ↓ — снижение показателя; «–» — без изменений

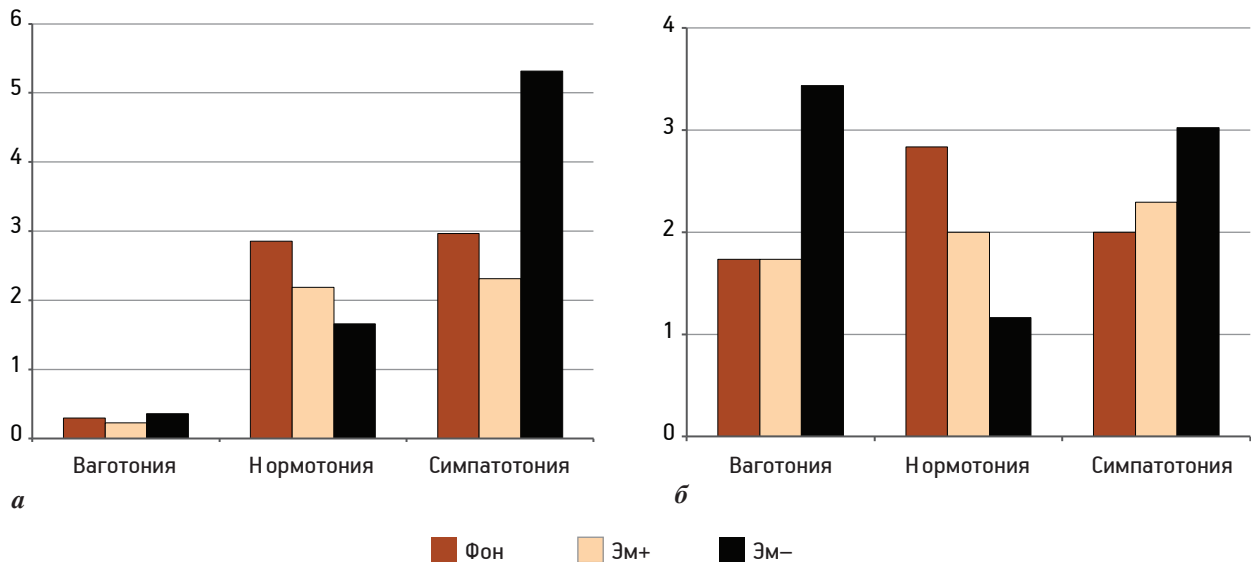


Рис. 2. Изменение индекса централизации у женщин разного возраста (а — 30–40 лет; б — 60–70 лет) при положительных и отрицательных эмоциях в зависимости от исходного состояния вегетативной регуляции

сопровождалась изменением функционального состояния в сторону физиологической нормы.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что анализ вариабельности ритма сердца — метод, объективно отражающий состояние нейрогуморальной регуляции и позволяющий на этой основе оценить общее функциональное состояние и адаптивные резервы организма. Вариабельность ритма сердца отражает результат многоступенчатого регуляторного влияния ЦНС на работу сердца. Исследование показало, что баланс между симпатическими и вагусными влияниями является важным прогностическим

фактором. Избыточная активация одной из систем регулирования ритма сердца неминуемо приводит к ее разбалансировке. Хорошее функциональное состояние организма предполагает не только высокую вариабельность ритма сердца, но и отсутствие признаков вегетативного дисбаланса. Лица с признаками вегетативного дисбаланса отличаются более низкими адаптационными возможностями и, следовательно, имеют более высокий риск развития у них патологии. Индивидуальные различия, связанные с особенностями нейрогуморальной регуляции, являются одним из факторов, которые определяют специфику и силу эмоционального переживания.

Литература

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979.
2. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клин. информат. и телемед. 2004. Т. 1. № 1. С. 54–64.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
4. Баевский Р.М., Черникова А.Г. К проблеме физиологической нормы: Математическая модель функциональных состояний организма на основе анализа variability сердечного ритма // Авиакосмич. и экол. мед. 2002. № 5. С. 34–37.
5. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Значение анализа variability ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты // Кровообіг та гемостаз. 2009. № 1–2. С. 127–139.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). Киев: ИПЦ «Алкон», 2002.
7. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: ГМА, 2002.
8. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction // Circulation. 2001. Vol. 104. № 17. P. 2024–2028.
9. Dutsch M., Burger M., Dorfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // Neurology. 2007. Vol. 69. № 24. P. 2249–2255.
10. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 19. P. 1951–1958.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 91–96

N. A. Prokopenko

EVALUATION AND PREDICTION OF THE ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE WOMEN DEPENDING ON AGE AND OF INITIAL STATE AUTONOMIC OF THE REGULATION OF THE CARDIO RHYTHM

D. F. Cheborarev Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev, 04114 Ukraine;
e-mail: naprok@bigmir.net

The specifics of individual emotional experiences for women of average and elderly age depending on the background of the autonomic regulation of the heart (vagotonia, normotonia, sympathotonia) were studied. To physiologically monitor the functional state of the subjects during the emotional trial computer pulse diagnostics was used. Internal induction of emotions in vagotonics and simpatotonics caused changes in autonomic balance towards activation of sympathetic-adrenal-level and an increase in the degree of tension of regulatory systems of the organism, regardless of age. HRV spectral structure indicated the transition of rhythm regulation from autonomic reflex level on humoral-metabolic one. The functional state of normotensive patients in both age groups was regulated through quick system of response of HF-component. That indicates that persons with signs of autonomic imbalance have lower adaptive capabilities. It is shown that individual differences related to the peculiarities of neurohumoral regulation, are one of the factors that determine the specificity and strength of emotional experience. The obtained results help us to explain some of the mechanisms of neurogenic diseases.

Key words: variability of the cardiorhythm, autonomic imbalance, emotional experiences, peculiarities of neurohumoral regulation, adaptive capabilities

А. П. Рыжак¹, Н. И. Чалисова^{1,2}, Н. С. Линькова^{1,3}, Р. И. Халимов¹, Г. А. Рыжак¹,
А. Н. Жекалов²

ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КЛЕТОК В КУЛЬТУРЕ РАЗНЫХ ТКАНЕЙ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;
³ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Проведено сравнительное исследование влияния выделенных из разных тканей крупного рогатого скота полипептидных препаратов «Кортексин®» (из коры головного мозга), «Эпинорм®» (из пинеальной железы), «Вентвил®» (из печени), «Простатилен®» (из простаты), «Тималин®» (из тимуса), «Челохарт®» (из сердца), «Хондролукс®» (из хряща) на соответствующие органотипические культуры тканей молодых и старых крыс в концентрациях 0,01–100 нг/мл. Полипептиды тканеспецифически стимулировали рост культур клеток, полученных от молодых и старых животных, в концентрациях 20–50 нг/мл. На молекулярном уровне этот эффект сопровождался повышением экспрессии пролиферотропного протеина *PCNA* и снижением экспрессии проапоптозного белка *p53* в коре головного мозга, пинеальной железе, печени, простате, миокарде и хрящевой ткани, соответственно. В селезенке животных разного возраста Тималин® стимулировал экспрессию маркеров дифференциации и активации В-лимфоцитов (*CD5*, *CD20*). Полученные данные свидетельствуют о высокой селективности молекулярного механизма действия полипептидных препаратов, выделенных из различных тканей, на регенерацию соответствующих тканей при их старении.

Ключевые слова: полипептиды, органотипические культуры тканей, молекулярный механизм, регенерация, старение

Актуальной задачей современной биологии и медицины является поиск биологически активных веществ, позволяющих направленно корректировать функциональную активность клеток, снижающуюся при возрастной патологии. Поддержание биологической целостности организма на клеточном уровне регулируется сигналами, которые позволяют сохранять сложное равновесное состояние между двумя основными физиологическими процессами — пролиферацией и программируемой клеточной гибелью (апоптозом) [12, 14, 15]. Функцию медиаторных межклеточных сигналов на пара- и аутокринном уровнях выполняют секре-

торные белки цитокины, а также цитомедины — пептидные биорегуляторы, выделенные из тканей животных и поддерживающие структурный и функциональный гомеостаз клеточных популяций [5–7, 10, 13].

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были разработаны методы выделения полипептидных препаратов «Кортексин®», «Эпинорм®», «Вентвил®», «Простатилен®», «Тималин®», «Челохарт®», «Хондролукс®» на основе экстрактов из различных тканей телят [1–4].

Наиболее адекватным методом быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей [8, 9, 11]. Способность влиять на скорость основных процессов регенерации клеток — пролиферацию, дифференциацию и апоптоз — и, как следствие, вызывать изменение числа клеток в эксплантатах (по сравнению с контрольными эксплантатами, к которым не добавляются исследуемые вещества) является одним из общих свойств биологически активных веществ. Изменение числа клеток может служить критерием первичной интегральной оценки активности препаратов и являться основанием для поиска других их эффектов, а иммуноцитохимическое исследование дает возможность оценить молекулярный механизм пептидергической регуляции регенерации клеток.

Целью настоящей работы было исследование сравнительного действия полипептидных препаратов «Кортексин®», «Эпинорм®», «Вентвил®», «Простатилен®», «Тималин®», «Челохарт®», «Хондролукс®» на развитие органотипической культуры фрагментов тканей молодых и старых животных.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводили по описанной ранее методике [8, 11]. В экспериментах использовано по 300 эксплантатов каждой из тканей коры головного мозга, пинеальной железы мозга, печени, предстательной железы, селезенки, миокарда, хрящевой ткани мечевидного отростка 3-месячных (молодых) и 24-месячных (старых) крыс линии *Wistar*. Препарированные в стерильных условиях фрагменты тканей разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), гентамицин (100 ед/мл). Для выявления эффективных концентраций препаратов вводили в культуральную среду экспериментальных чашек Петри в разных концентрациях — от 0,01 до 100 нг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды. Таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5 % CO₂ и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который 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 по 20–25 экспериментальных и контрольных эксплантатов. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100 %.

Иммуноцитохимическое выявление экспрессии проапоптозного белка *p53*, экспрессии маркера клеточной пролиферации *PCNA* и экспрессии кластеров дифференциации лимфоидных клеток проводили с использованием моноклональных антител к белкам *p53*, *PCNA*, *CD5*, *CD20* (1:75,

«Novocastra»). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышьи и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (*ABC-kit*) и с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от «Novocastra»). Использовали одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере *pH* 7,6. Морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Nikon Eclipse E400», цифровой камеры «Nikon DXM1200», персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения Видеотест-Морфология 4.0. В каждом случае анализировали как минимум 10 полей зрения при ув. 70. Определяли площадь экспрессии маркеров, которая представляла отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Этот параметр отражает интенсивность синтеза или накопления исследуемой сигнальной молекулы.

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 были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток. В структурной организации периферической зоны эксплантатов выделялась, прежде всего, периферическая зона роста (при измерении которой определяют ИП), а также капсула эксплантата, представленная одним-двумя слоями фибробластов, которая не образовывала сплошного пласта. Имелись обширные просветы в

капсуле, через которые часть клеток мигрировала за пределы эксплантата и, в процессе пролиферации, образовывала зону роста. Среди мигрирующих и пролиферирующих клеток выявлялись специализированные клетки данной ткани, а также макрофаги, фибробласты.

Через 3 сут, если в эксперименте имела место стимуляция развития зоны роста, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях угнетения развития зоны роста ИП эксплантатов снижался по сравнению с контрольными значениями.

При раститровке препаратов в концентрациях 0,01–100 нг/мл было установлено, что полипептидные препараты обладают стимулирующей пролиферацию активностью в диапазоне концентраций 20–50 нг/мл, при которых увеличение ИП было статистически достоверным (по сравнению с контрольными эксплантатами).

Для выявления тканеспецифического действия препаратов, эксплантаты каждой ткани культивировали в присутствии полипептидных препаратов из разных других тканей, а также культивировали разные ткани в присутствии эффективных концентраций каждого из препаратов. Суммарные данные экспериментов приведены в *таблице*.

При культивировании фрагментов коры головного мозга молодых животных выявлено, что только Кортексин® в эффективной концентрации

приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $40 \pm 4\%$ ($n=21, p<0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=25$). В культуре коры головного мозга старых животных при действии Кортексина® ИП увеличивался на $19 \pm 3\%$ ($n=23, p<0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$) (рис. 1). Эпинорм®, Вентвил®, Простатилен®, Тималин®, Челохарт®, Хондролукс®, использованные для сравнения эффектов, не вызывали статистически значимых изменений зоны роста эксплантатов коры головного мозга молодых и старых животных, как это происходило при действии Кортексина®. При культивировании всех остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Кортексина® показано, что ни одна из них не демонстрировала увеличения зоны роста эксплантатов, и ИП оставался на уровне контрольных значений.

При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка $p53$ и экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ в зоне роста эксплантатов коры головного мозга молодых и старых крыс достоверно уменьшалась площадь экспрессии $p53$ на $32 \pm 3\%$ и увеличивалась площадь экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ на $24 \pm 2\%$ по сравнению с контролем.

При культивировании фрагментов ткани пинеальной железы молодых животных выявлено, что только Эпинорм® в эффективной концентрации

Изменение индекса площади (% по отношению к контролю) при действии полипептидных препаратов в культуре тканей молодых и старых крыс

Ткань	Кортексин®	Эпинорм®	Вентвил®	Простатилен®	Тималин®	Челохарт®	Хондролукс®
<i>Молодые крысы</i>							
Кора головного мозга	40,1±4,7*	3,3±0,7	1,0±0,5	1,3±0,2	12,1±0,7	4,7±0,8	2,0±0,4
Пинеальная железа	-5,0±0,7	27,6±3,1*	5,4±0,3	-21,5±3,8*	15,2±3,1	2,1±0,4	-3,7±0,5
Печень	5,1±0,5	3,7±1,4	21,1±2,5*	1,1±0,1	1,0±0,1	3,5±0,4	2,0±0,3
Предстательная железа	5,0±0,2	-3,0±0,1	1,0±0,1	25,8±2,3*	1,2±0,4	4,3±1,4	5,0±1,4
Селезенка	3,0±1,6	10,3±3	1,0±0,5	1,0±0,1	28,9±3,4*	5,2±0,6	-2,0±1,0
Миокард	3,7±1,4	1,7±0,4	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	42,3±5,0*	3,0±1,4
Хрящ	2,0±1,3	1,3±0,3	1,7±0,5	3,0±0,5	0,2±0,1	3,2±0,6	37,5±3,1*
<i>Старые крысы</i>							
Кора головного мозга	19,2±3,1*	5,2±0,3	3,0±0,7	4,3±0,1	2,1±0,5	4,7±0,8	3,0±0,7
Пинеальная железа	-2,0±0,4	17,6±2,1*	0,4±0,2	-12,5±2,5	5,2±4,1	2,1±0,4	3,1±0,5
Печень	-3,1±0,5	2,7±1,5	20,1±3,5*	2,1±0,1	6,1±0,1	3,5±0,4	-4,0±0,7
Предстательная железа	4,0±0,3	3,0±0,2	4,0±0,5	18,8±3,3*	1,8±0,3	4,3±1,4	-2,0±1,0
Селезенка	2,0±1,4	1,3±0,3	2,0±0,3	5,0±0,7	21,3±2,4*	5,2±0,6	2,5±1,0
Миокард	2,4±1,0	0,8±0,5	3,0±0,1	5,0±0,7	2,0±0,1	25,3±5,0*	3,0±1,2
Хрящ	5,0±1,3	1,3±0,3	2,0±0,5	5,0±0,4	8,0±1,9	0,2±0,1	31,3±5,1*

* $p<0,05$ по сравнению с показателем в контроле (контроль — нулевая линия)

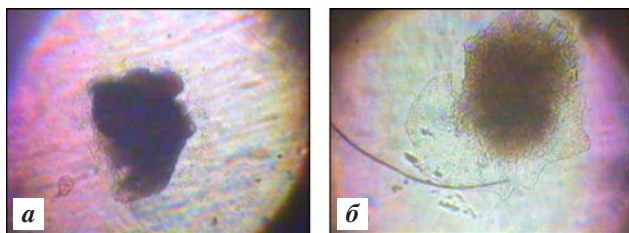


Рис. 1. Прижизненная фотография эксплантатов коры головного мозга в органотипической культуре ткани на 3-й день культивирования, ув. 40.

а — контроль, б — добавление в питательную среду Кортексина® (1 нг/мл)

приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $27 \pm 3\%$ ($n=22$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$). В культуре ткани пинеальной железы старых животных при действии Эпинорма® ИП увеличивался на $17 \pm 1\%$ ($n=20$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=21$). Остальные препараты — Кортексин®, Вентвил®, Простатилен®, Тималин®, Челохарт®, Хондролукс® — не оказывали статистически значимых влияний на зоны роста эксплантатов пинеальной железы молодых и старых животных. Культивирование остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Эпинорма® не приводило к увеличению зоны роста эксплантатов.

При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка $p53$ и экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ в зоне роста эксплантатов пинеальной железы молодых и старых крыс при действии Эпинорма® происходило достоверное уменьшение площади экспрессии $p53$ и увеличение площади экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$. Уменьшение площади экспрессии $p53$ находилось в отрицательной корреляции, а увеличение площади экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ — в положительной корреляции с увеличением зоны роста самого эксплантата под действием Эпинорма®. ИП эксплантата пинеальной железы крыс под действием Эпинорма® увеличивался на $39 \pm 3\%$ ($n=20$, $p < 0,05$), площадь экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ увеличивалась на $35 \pm 3\%$ по сравнению с контролем, а площадь экспрессии белка $p53$ статистически достоверно снижалась на $30 \pm 1\%$ по сравнению с контролем (рис. 2).

Культивирование фрагментов ткани печени молодых животных выявило, что только Вентвил® в эффективной концентрации вызывал статистически достоверное увеличение ИП эксплантатов на $21 \pm 2\%$ ($n=23$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП кон-

трольных эксплантатов ($n=25$). В культуре ткани печени старых крыс под влиянием Вентвила® ИП увеличивался на $19 \pm 3\%$ ($n=23$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$). Эпинорм®, Кортексин®, Простатилен®, Тималин®, Челохарт®, Хондролукс® не оказывали влияния на зону роста эксплантатов печени молодых и старых животных. При культивировании всех остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Вентвила® было обнаружено, что ни одна из них не демонстрировала увеличения зоны роста эксплантатов, и ИП оставался на уровне контрольных значений.

При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка $p53$ и маркера клеточной пролиферации $PCNA$ в зоне роста эксплантатов печени молодых и старых животных выявлено снижение площади экспрессии $p53$ на $38 \pm 5\%$ и увеличение площади экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ на $31 \pm 4\%$ по сравнению с контролем.

При культивировании фрагментов ткани предстательной железы молодых животных выявлено, что только Простатилен® в эффективной концентрации приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $25 \pm 2\%$ ($n=20$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=23$). В культуре ткани предстательной железы старых животных при действии Простатилена® ИП увеличивался на $18 \pm 3\%$ ($n=23$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$). Эпинорм®, Вентвил®, Кортексин®, Тималин®, Челохарт®, Хондролукс®, использованные для сравнения эффектов, не вызывали статистически значимых изменений зоны роста эксплантатов предстательной железы молодых и старых животных, как это происходило при действии Простатилена®. При культивировании всех остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Простатилена® выявлено угнетение зоны роста эксплантатов коры головного мозга у молодых животных на $21 \pm 3\%$ ($n=23$, $p < 0,05$) и у старых животных на $18 \pm 3\%$ ($n=21$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$ и 22 , соответственно).

При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка $p53$ и маркера клеточной пролиферации $PCNA$ в зоне роста эксплантатов предстательной железы молодых и старых крыс установлено, что при действии Простатилена® происходило достоверное уменьшение площади экспрессии $p53$ и увеличение пло-

щади экспрессии маркера клеточной пролиферации *PCNA*.

При культивировании лимфоидной ткани селезенки молодых животных выявлено, что только Тималин® в эффективной концентрации приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $28 \pm 3\%$ ($n=25$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=22$). В культуре ткани селезенки старых животных при действии Тималина® ИП увеличивался на $21 \pm 2\%$ ($n=21$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=24$). Эпинорм®, Вентвил®, Простатилен®, Кортексин®, Челохарт®, Хондролукс®, как препараты сравнения, не вызывали статистически значимых изменений зоны роста эксплантатов селезенки молодых и старых животных. При культивировании всех остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Тималина® показано, что ни одна из них не демонстрировала увеличения зоны роста эксплантатов, и ИП оставался на уровне контрольных значений. При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка *p53* и маркера клеточной пролиферации *PCNA* в зоне роста эксплантатов селезенки молодых и старых крыс найдено, что при действии Тималина® происходит достоверное уменьшение площади экспрессии *p53* и увеличение экспрессии маркера клеточной пролиферации *PCNA* (рис. 3).

При иммуноцитохимическом исследовании эксплантатов селезенки обнаружено также выраженное влияние Тималина® на фенотип В-лимфоцитов. Площадь экспрессии маркера активации и дифференциации предшественников Т- и В-лимфоцитов *CD5* в контрольных культурах ткани селезенки

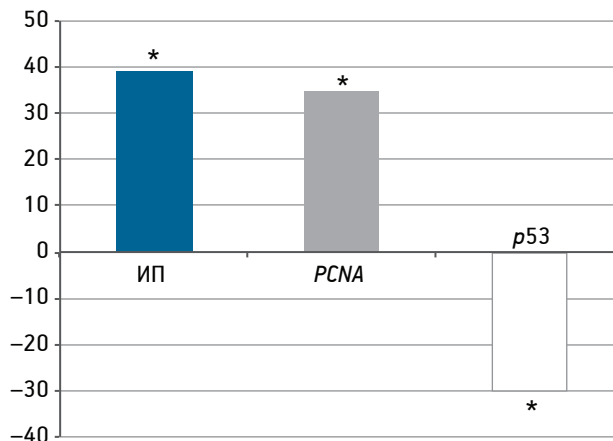


Рис. 2. Влияние Эпинорма® на индекс площади (ИП) зоны роста эксплантата и площадь экспрессии белков *PCNA* и *p53* в эксплантатах пинеальной железы молодых крыс; контроль — нулевая линия, по вертикали — изменение ИП и площади экспрессии белков *PCNA* и *p53*; * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контроле

составила $0,42 \pm 0,05\%$, тогда как под действием Тималина® этот показатель возрастал в 12,5 раза и составил $5,28 \pm 1,10\%$ ($p < 0,05$). Площадь экспрессии маркера зрелых В-клеток *CD20* в контроле составила $0,70 \pm 0,16\%$, а Тималин® способствовал увеличению площади экспрессии *CD20* в 2,3 раза ($1,62 \pm 0,43\%$, $p < 0,05$) и оптической плотности — в 1,43 раза ($0,33 \pm 0,02$ у. е., $p < 0,05$).

Культивирование фрагментов ткани миокарда молодых животных выявило, что только Челохарт® в эффективной концентрации приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $42 \pm 5\%$ ($n=24$, $p < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=20$). В культуре ткани миокарда старых жи-

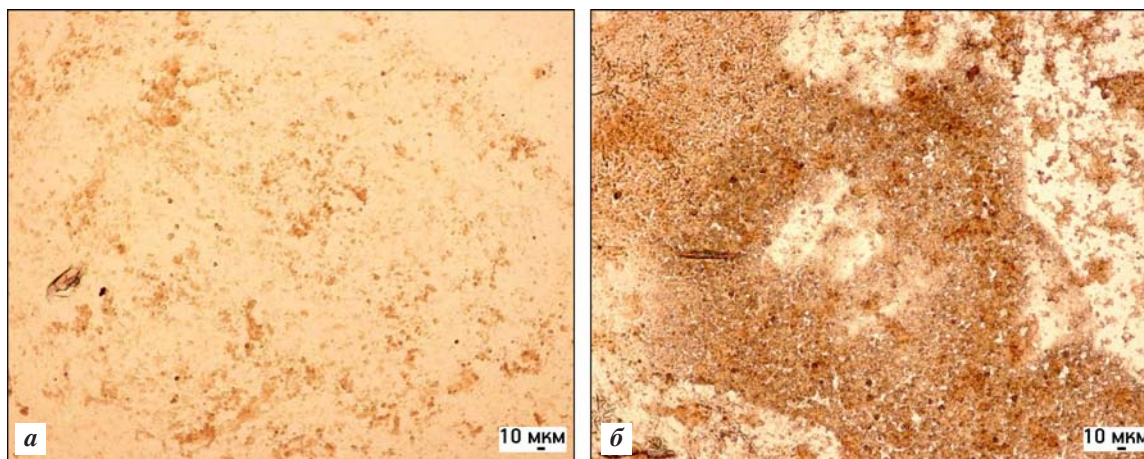


Рис. 3. Микрофотография зоны роста эксплантатов в органотипической культуре ткани селезенки старых крыс на 3-й день культивирования после окраски на экспрессию *PCNA*, ув. 70.

а — контроль, б — добавление в питательную среду Тималина®

вотных при действии Челохарта® ИП увеличивался на $25 \pm 5\%$ ($n=23$, $\rho < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=21$). Эпинорм®, Вентвил®, Простатилен®, Тималин®, Кортексин®, Хондролукс®, использованные для сравнения эффектов, не вызывали статистически значимых изменений зоны роста эксплантатов миокарда молодых и старых животных, как это происходило в присутствии Челохарта®. Культивирование всех других тканей в присутствии эффективных концентраций Челохарта® не привело к увеличению зоны роста эксплантатов, ИП оставался на уровне контрольных значений.

При иммуноцитохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка $p53$ и экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ в зоне роста эксплантатов миокарда молодых и старых животных выявлено снижение площади экспрессии $p53$ на $26 \pm 3\%$ и увеличение площади экспрессии маркера клеточной пролиферации $PCNA$ на $35 \pm 3\%$ под действием Челохарта® по сравнению с контролем.

При культивировании фрагментов хряща молодых животных выявлено, что только Хондролукс® в эффективной концентрации приводил к статистически достоверному увеличению ИП эксплантатов на $37 \pm 3\%$ ($n=22$, $\rho < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=25$). В культуре ткани хряща старых животных при действии Хондролукса® ИП увеличивался на $31 \pm 5\%$ ($n=23$, $\rho < 0,05$) по сравнению с ИП контрольных эксплантатов ($n=22$). Эпинорм®, Вентвил®, Простатилен®, Тималин®, Кортексин®,

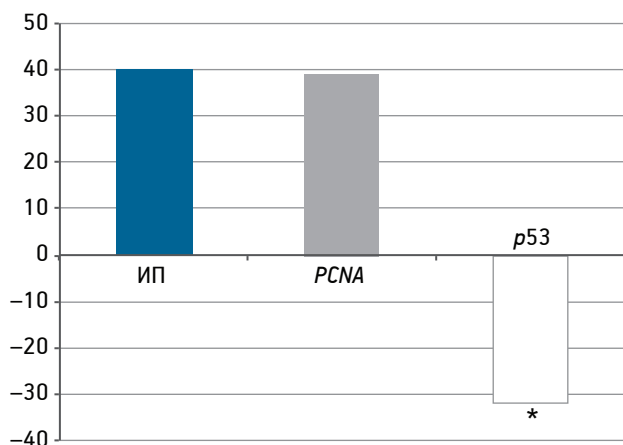


Рис. 4. Влияние Хондролукса® на индекс площади (ИП) зоны роста эксплантата и площадь экспрессии белков $PCNA$ и $p53$ в эксплантатах хряща молодых крыс; контроль — нулевая линия, по вертикали — изменение ИП и площади экспрессии белков $PCNA$ и $p53$; * $\rho < 0,05$ по сравнению с показателем в контроле

Челохарт®, использованные для сравнения эффектов, не вызывали статистически значимых изменений зоны роста эксплантатов хряща молодых и старых животных, как это происходило при действии Хондролукса®. При культивировании всех остальных тканей в присутствии эффективных концентраций Хондролукса® установлено, что ни одна из них не демонстрировала увеличения зоны роста эксплантатов, и ИП оставался на уровне контрольных значений.

Проведено иммуноцитохимическое исследование процессов пролиферации и апоптоза при действии Хондролукса® в эксплантатах хряща крыс. При исследовании Хондролукса® в эффективной концентрации 20 нг/мл выявлено достоверное увеличение ИП эксплантатов и площади экспрессии маркера $PCNA$, что свидетельствует об усилении пролиферативных процессов. При этом наблюдали одновременное достоверное уменьшение площади экспрессии $p53$ (рис. 4). Это уменьшение находилось в отрицательной корреляции с увеличением зоны роста самого эксплантата под действием Хондролукса®. ИП эксплантата под действием Хондролукса® увеличивался на $40 \pm 3\%$ ($n=23$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=24$), а площадь экспрессии белка $p53$ статистически достоверно снижалась на $39 \pm 2\%$. Это позволяет с помощью Хондролукса® регулировать процессы пролиферации и программированной гибели клеток, что, в свою очередь, необходимо для поддержания динамического клеточного баланса.

Таким образом, выявлено тканеспецифическое действие полипептидных препаратов, выделенных из тканей телят, каждый из которых на молекулярно-клеточном уровне стимулировал регенерационные процессы только в соответствующей ему ткани. Эти закономерности свидетельствуют о тканеспецифическом действии препаратов на основе экстрактов из органов и тканей молодых животных, выражающемся в стимуляции пролиферации клеток тех тканей молодых и старых животных, из которых препараты были выделены.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что полипептиды, полученные из разных тканей, обладают способностью усиливать клеточную пролиферацию и подавлять процесс апоптоза, а следовательно, усиливать и регенеративные процессы в этих тканях. Доказательство тканеспецифических свойств полипептидов, экстрагированных

из тканей молодых животных, является важным фактом, лежащим в основе изучения механизмов действия лекарственных препаратов на основе пептидных биорегуляторов.

Следует подчеркнуть эффективность действия очень малых концентраций полипептидов от 20 до 50 нг/мл, при которых стимулировались процессы пролиферации, что приближается к действию ультрамалых доз биологически активных веществ. Это открывает широкие перспективы применения малых доз препаратов в гериатрической практике, когда особенно важно использовать небольшие дозировки лекарственных препаратов во избежание появления аллергических и других побочных реакций.

Полученные результаты о способности пептидных биорегуляторов стимулировать процессы регенерации в соответствующих тканях создают базу для дальнейшего их изучения в качестве геропротекторных препаратов при патологических процессах, ассоциированных с возрастом.

Литература

1. Балашова С.Н., Жернаков Г.Л., Дудков А.В. Применение пептидных биорегуляторов у лиц пожилого возраста с нарушениями психоэмоционального состояния // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 448–452.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека // Биохимия. 1981. Т. 20. № 9. С. 1652–1659.
3. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2003.
4. Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей

разного возраста: обзор литературы // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. №4. С. 671–678.

5. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные регуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 696–708.

6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные регуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.

7. Хавинсон В.Х., Чалисова Н.И., Малинин В.В., Григорьев Е.И. Тканеспецифическое действие пептидов в культуре тканей крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2002. Т. 10. Вып. 9. С. 95–100.

8. Чалисова Н.И., Быков Н.М., Зезюлин П.Н. Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 104–108.

9. Чалисова Н.И., Червякова Н.А., Линькова Н.С. и др. Молекулярные аспекты иммунопротекторного действия пептидов в селезенке при ее старении // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 224–228.

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

11. Chalisova N.I., Zakutzkii A.N. Effect of amino acids on cell proliferation and P53 expression in neonatal rats // Cell Biol. Int. 2008. Vol. 32. № 2. P. 1574–1577.

12. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of short fluorescence labelled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1505–1516.

13. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

14. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S. Mechanism of biological activity of short peptides: cell penetration and epigenetic regulation of gene expression // Biol. Bull. Rev. 2013. Vol. 3. № 6. P. 451–455.

15. Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Linkova N.S. et al. Peptides regulate cortical thymocytes differentiation, proliferation, and apoptosis // J. Amino Acids. 2011. Vol. 2011. P. 1–5.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 97–103

A.P. Ryzhak¹, N.I. Chalisova^{1,2}, N.S. Linkova^{1,3}, R.I. Khalimov¹, G.A. Ryzhak¹,
A.N. Zhekalov²

POLYPEPTIDES INFLUENCE ON TISSUE CELL CULTURES REGENERATION OF VARIOUS AGE RATS

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ³ Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251

A comparative study of polypeptides extracted from the tissues of calves: Cortixin® (from brain cortex), Epinorm® (from pineal gland), Ventvil® (from liver), Prostatilen® (from prostate), Thymalin® (from thymus), Chelohart® (from heart), Chondrolux® (from cartilage) on the relevant organotypic tissue cultures of young and old rats, in concentration 0,01–100 ng/ml was performed. Polypeptides specifically stimulated «young» and «old» cell cultures growth in concentration 20–50 ng/ml. This effect correlates with increasing of PCNA and decreasing of p53 expression in brain cortex, pineal gland, liver, prostate, heart, cartilage. Moreover, Thymalin® activated CD5, CD20 expression — markers of B-cells differentiation. These data show that polypeptides isolated from different tissues have selective molecular activity on the regeneration of suitable tissues in aging.

Key words: polypeptides, organotypic cell culture, molecular mechanism, regeneration, aging

Н. А. Бабенко, О. А. Тимофийчук, А. Н. Белый

РОЛЬ НЕЙТРАЛЬНОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ В РАЗВИТИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ К ДЕЙСТВИЮ ИНСУЛИНА В СТАРОСТИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, НИИ биологии, 61077 Харьков, Украина, пл. Свободы, 4;
e-mail: babenko@univer.kharkov.ua

Изучали возможность коррекции возрастной и индуцированной эпопозидом резистентности мышечной ткани к действию инсулина. Установлено существенное повышение содержания церамида, снижение глутатиона (GSH) и подавление индукции инсулином поглощения [3H]-D-глюкозы в длинном разгибателе пальца (ДРП) 24-месячных крыс по сравнению с 3-месячными. Возрастные изменения содержания церамида и чувствительности ткани к действию инсулина имитировали с помощью эпопозид в ДРП 3-месячных крыс. N-ацетилцистеин в условиях *in vivo* и *in vitro* снижал содержание церамида, повышал уровень GSH и чувствительность ткани к действию инсулина в «старом» ДРП. Специфический ингибитор нейтральной СФМазы — GW4869 имитировал действие N-ацетилцистеина на ткань старых крыс. Полученные результаты свидетельствуют о том, что возрастное и индуцированное эпопозидом нарушение сигналинга инсулина во многом связано со СФМазы-зависимым накоплением церамида.

Ключевые слова: старение, нейтральная сфингомиелиназа, инсулин, скелетные мышцы, эпопозид, N-ацетилцистеин, глутатион

Сфинголипиды — компоненты биологических мембран, которые играют структурную роль, регулируют жидкость мембран и субдоменную структуру липидного бислоя. Важным представителем данного класса соединений является церамид. Церамиды — биоэффекторные молекулы, которые участвуют в регуляции процессов апоптоза, пролиферации, миграции клеток и воспаления. Содержание церамидов повышается в клетках при воздействии различных стрессорных факторов и в процессе старения. Накопление церамидов в клетках печени и структурах головного мозга в старости сопровождается изменением их чувствительности к действию стресса и регуляторных факторов [1–3]. Установлено, что накопление церамидов в клетках печени в процессе старения или индуцированное экзогенным церамидом и пальмитиновой кислотой

является важной причиной развития их резистентности к действию инсулина [3]. Индукция экзогенным церамидом резистентности клеток к действию инсулина характерна для скелетных мышц и жировой ткани [6]. Церамид может блокировать сигналинг инсулина, ингибируя протеинкиназу Akt/B и активность позитивного модулятора транспорта глюкозы — фосфолипазы D. Показано, что ингибитор синтеза сфинголипидов миреоцин приводит к коррекции индуцированного ожирением, D-эритро-N-ацетилсфингозином (C2-церамидом) или пальмитиновой кислотой накопления церамидов и чувствительности клеток-мишеней к действию инсулина [3, 5, 13]. Авторы приходят к заключению, что церамид, синтезированный в клетках *de novo*, является важной причиной развития резистентности тканей к действию гормона. В то же время, в клетках печени старых крыс ингибирование синтеза церамида миреоцином улучшает, но не восстанавливает до уровня молодых животных содержание церамидов и активацию инсулином транспорта глюкозы и синтеза гликогена [3]. Известно, что церамид в клетках может не только образовываться в процессе синтеза *de novo*, но и в процессе деградации сфингомиелина под действием сфингомиелиназ. Культивирование гепатоцитов старых животных в присутствии ингибиторов нейтральных сфингомиелиназ (N-ацетилцистеина или глутатиона) или кислот сфингомиелиназы (имипрамина) приводит к снижению содержания церамида [4]. Активность нейтральной и кислот сфингомиелиназ существенным образом повышается в клетках печени в процессе старения [1, 10]. Можно полагать, что для коррекции содержания церамидов и индуцированной церамидами резистентности клеток к действию инсулина в старости необходимо

блокирование не только синтеза, но и образования церамида в процессе активации сфингомиелиназ.

В настоящей работе, используя классическую ткань-мишень действия инсулина — скелетные мышцы, *N*-ацетилцистеин и специфический ингибитор нейтральной СФМазы (GW4869), изучали роль сфингомиелиназ в возрастном накоплении церамидов и развитии нарушения чувствительности ткани к действию гормона.

Материалы и методы

В работе использовали самцов крыс линии Wistar 3- (15 животных) и 24-месячного возраста (15 животных), содержащихся в стандартных условиях вивария Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Эксперименты выполнены согласно положениям Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2002 г., директивам Национальных комитетов этики научных исследований (Киев, 2001 г.) и одобрены Комитетом по этике Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. В работе соблюдали современные правила содержания и использования лабораторных животных согласно принципам Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют в экспериментах и других научных целях (Страсбург, 1985).

Старые животные опытной группы получали перорально *N*-ацетилцистеин («Sigma-Aldrich», Германия) в дозировке 3 мг/кг в течение 18 сут. Контрольная группа крыс 24-месячного возраста в это же время получала 1 % раствор глюкозы. После декапитации с задних конечностей выделяли длинный разгибатель пальца. С выделенной ткани удаляли видимый жир и фасцию. Длинный разгибатель пальца интактных крыс 24-месячного возраста инкубировали в Кребс—Рингер бикарбонатном буфере рН 7,4 с 0,1 % альбумином 60 мин при 37 °С. По окончании инкубации в среду добавляли инсулин 100 нМ (инсулин свиной монокомпонентный, ЗАО «Индар», Украина) и через 30 мин — [3H]-D-глюкозу (0,5 мкКи/мл), длинный разгибатель пальца инкубировали дополнительно 10 мин. В экспериментах *in vitro* длинный разгибатель пальца инкубировали в Кребс—Рингер бикарбонатном буфере рН 7,4 в присутствии *N*-ацетилцистеина (3 мг/мл), или 0,9 % NaCl (контроль), или GW4869 (100 мкМ), или ДМСО (контроль) в течение 2 ч. По истечении 2 ч инкубации одну из мышц каждой пары стимулировали

инсулином (100 нМ), а другую — 0,9 % NaCl. Через 30 мин инкубации добавляли [3H]-D-глюкозу (0,5 мкКи/мл, 10 мин). После включения метки ткань отмывали 0,9 % NaCl и лизировали в 1 N NaOH (10 мин, 80 °С). Радиоактивность меченой [3H]-D-глюкозы определяли с помощью счетчика радиоактивности «БЕТА».

Фракционирование индивидуальных представителей липидов проводили методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля (пластины «Sorbfil», АО «Сорбполимер», Россия) в системе растворителей: диэтиловый эфир (система 1) и хлороформ : метанол : вода (40:10:1, об/об) — система 2. Пятна липидов проявляли в парах йода и идентифицировали, сравнивая со стандартами. Количественное определение содержания липидов, белка и восстановленного глутатиона в пробах проводили по методам, описанным ранее [3].

Для анализа данных, полученных в ходе настоящих исследований, была выполнена проверка распределения дат на соответствие нормальному закону с помощью критерия Шапиро—Уилка. При изучении содержания липидов и поглощения [3H]-глюкозы использовали параметрические методы статистического анализа. Для сравнения двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента, для множественных сравнений — дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Туркея и Фишера LSD-test). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе StatSoft Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Многочисленными исследованиями показано, что общей чертой всех сфингомиелиназ является чувствительность к действию оксидативного стресса [9]. Индуцированная оксидативным стрессом активация нейтральной сфингомиелиназы и накопление церамида характерно для клеток печени в старости. В то же время, воздействие *N*-ацетилцистеина нормализует содержание сфинголипидов в старых гепатоцитах за счет ингибирования нейтральной сфингомиелиназы. В настоящей работе установлено, что в ткани длинного разгибателя пальца 24-месячных крыс содержание церамида повышается по сравнению с 3-месячными животными (рис. 1). Повышение уровня церамида в мышечной ткани молодых крыс может быть достигнуто с помощью инкубации длинного разгиба-

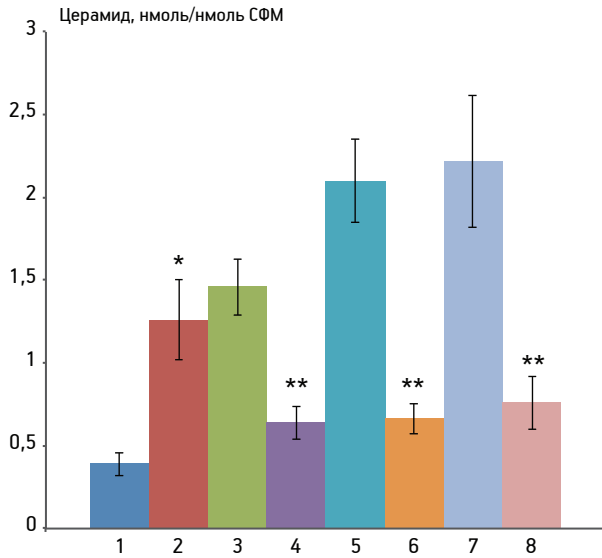


Рис. 1. Влияние *N*-ацетилцистеина и GW4869 на содержание церамида в мышечной ткани.

1 — 3-месячные интактные крысы; 2 — 24-месячные интактные крысы; 3 — 24-месячные крысы, контроль (0,1% глюкоза *in vivo*); 4 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vivo*; 5 — 24-месячные крысы, контроль (H_2O *in vitro*); 6 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vitro*; 7 — 24-месячные крысы, контроль (ДМСО *in vitro*); 8 — 24-месячные крысы, GW4869 *in vitro*; $p < 0,05$ в сравнении * с 3-месячными крысами; ** с контролем

теля пальца в присутствии известного модулятора обмена сфинголипидов — этопозида [11] (рис. 2). Длительное введение старым 24-месячным крысам *N*-ацетилцистеина или инкубация изолированного длинного разгибателя пальца в присутствии *N*-ацетилцистеина сопровождается снижением содержания церамида (см. рис. 1) и повышением уровня глутатиона (рис. 3) до уровня, близкого таковому у 3-месячных крыс.

Специфический ингибитор нейтральной сфингомиелиназы — GW4869 имитирует действие *N*-ацетилцистеина на содержание церамида в длинном разгибателе пальца старых крыс (см. рис. 1). Прединкубация мышечной ткани молодых крыс в присутствии *N*-ацетилцистеина предотвращает индукцию этопозидом накопления церамида (см. рис. 2). На примере клеток глиомы (С6) установлено, что *N*-ацетилцистеин и глутатион ингибируют нейтральную, но не кислую сфингомиелиназу и предотвращают накопление церамида под действием этопозида [9]. Учитывая эти данные и то, что глутатион, благодаря непосредственному взаимодействию с нейтральными сфингомиелиназами, является негативным регулятором ферментов [7], можно полагать, что в скелетной мускулатуре нейтральные сфингомиелиназы играют важную роль

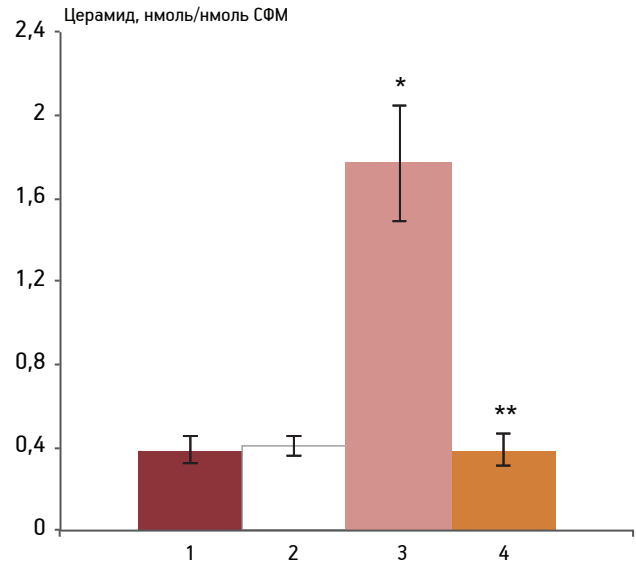


Рис. 2. Влияние этопозида и *N*-ацетилцистеина на содержание церамида в мышечной ткани 3-месячных крыс.

1 — без воздействия; 2 — контроль (ДМСО); 3 — этопозид; 4 — *N*-ацетилцистеин и этопозид; $p < 0,05$ в сравнении * с контролем, ** с этопозидом

в накоплении церамида, индуцированного этопозидом, и в старости.

Хроническое накопление церамидов в клетках может приводить к развитию инсулинрезистентности, воспаления и оксидативного стресса [8]. Полагают, что церамид воздействует на сигнальные пути, регулируемые инсулином, благодаря ингибированию протеинкиназы *Akt/B*, посредством активации процесса ее дефосфорилирования под действием протеинфосфатазы 2A и подавления протеинкиназа $C\zeta$ -зависимой транслокации *Akt* в плазматические мембраны.

Настоящими исследованиями установлено, что подавление индукции инсулином поглощения глюкозы тканью (рис. 4) происходит на фоне накопление церамида в длинном разгибателе пальца в старости и индуцированного под действием этопозида в мышечной ткани молодых крыс.

В то же время, снижение церамида в длинном разгибателе пальца под действием *N*-ацетилцистеина сопровождается увеличением чувствительности ткани к действию инсулина. Так, длительное введение старым животным *N*-ацетилцистеина или прединкубация длинного разгибателя пальца с *N*-ацетилцистеином увеличивает индукцию транспорта глюкозы инсулином. Внесение в среду инкубации длинного разгибателя пальца *N*-ацетилцистеина предотвращает развитие резистентности, индуцированной этопозидом,

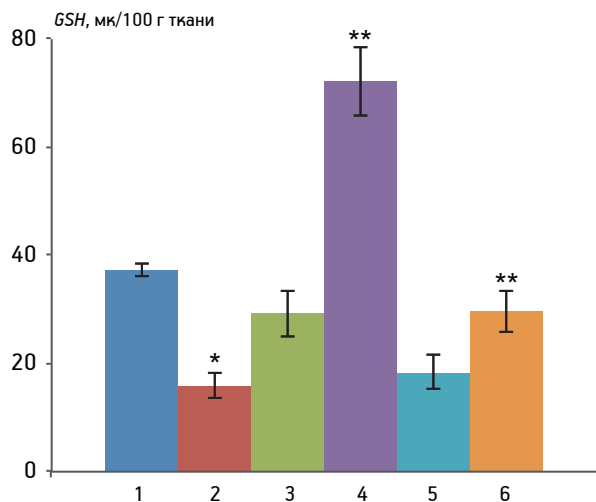


Рис. 3. Влияние *N*-ацетилцистеина на содержание глутатиона в мышечной ткани.

1 — 3-месячные интактные крысы; 2 — 24-месячные интактные крысы; 3 — 24-месячные крысы, контроль (0,1% глюкоза *in vivo*); 4 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vivo*; 5 — 24-месячные крысы, контроль (H₂O *in vitro*); 6 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vitro*; $p < 0,05$ в сравнении * с 3-месячными крысами; ** с контролем

к действию инсулина в ткани молодых животных. Однако *N*-ацетилцистеин не восстанавливает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в длинном разгибателе пальца старых крыс до уровня 3-месячных животных. Это может свидетельствовать о том, что развитие резистентности мышечной ткани к действию инсулина в старости не только зависит от сфингомиелиназа-зависимого накопления церамида, а может быть связано с нарушением других звеньев обмена сфинголипидов и сигналинга инсулина. Так, резистентность клеток печени к действию инсулина, индуцированная этиловым спиртом, развивается на фоне накопления церамида, повышения экспрессии генов сфингомиелиназы 3, *GM3*синтазы и повышения активности кислой сфингомиелиназы [12]. *N*-ацетилцистеин существенно снижает уровень церамидов, экспрессию *GM3*синтазы и активность кислой сфингомиелиназы, однако не влияет на инсулиновый рецептор-опосредованный сигналинг: субстрат инсулинового рецептора 1 и киназы *Akt*, *GSK-1* или *p70S6K*.

Заключение

Таким образом, настоящими исследованиями установлено, что в старости происходит накопление церамида и снижение содержания ингибитора

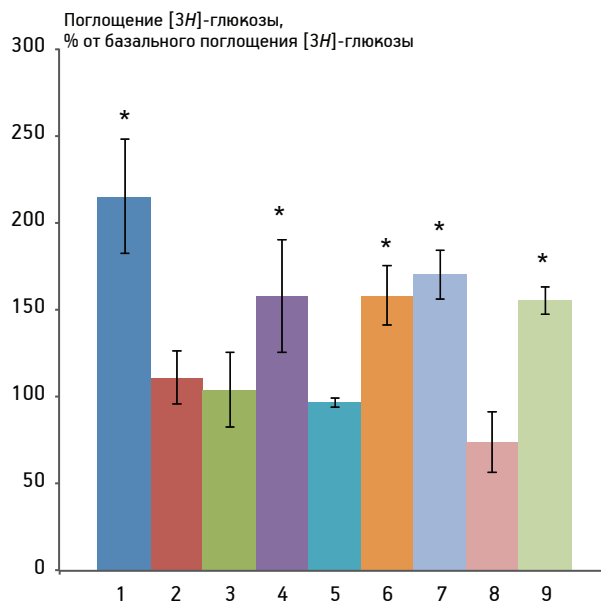


Рис. 4. Влияние *N*-ацетилцистеина на регуляцию инсулином поглощения [3H]-глюкозы мышечной тканью.

1 — 3-месячные интактные крысы; 2 — 24-месячные интактные крысы; 3 — 24-месячные крысы, контроль (0,1% глюкоза *in vivo*); 4 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vivo*; 5 — 24-месячные крысы, контроль (H₂O *in vitro*); 6 — 24-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин *in vitro*; 7 — 3-месячные крысы, контроль (DMSO *in vitro*); 8 — 3-месячные крысы, этопозид *in vitro*; 9 — 3-месячные крысы, *N*-ацетилцистеин и этопозид *in vitro*; $p < 0,05$ в сравнении * с контролем

нейтральной сфингомиелиназы *GSH* в классической мишени действия инсулина — скелетных мышцах. Возрастные изменения содержания церамида и глутатиона сопровождаются развитием резистентности ткани к действию инсулина и являются обратимыми. *N*-ацетилцистеин, как в условиях длительного введения старым животным, так и при кратковременном воздействии на длинный разгибатель пальца, существенно повышает уровень глутатиона, снижает содержание церамидов в ткани до уровня близкого к таковому у молодых крыс и увеличивает ее чувствительность к действию инсулина. *N*-ацетилцистеин является модулятором содержания церамида и глутатиона и чувствительности мышечной ткани молодых животных к действию инсулина в условиях индуцированной этопозидом резистентности к действию гормона. Учитывая то, что специфический ингибитор нейтральной сфингомиелиназы *GW4869* имитирует действие *N*-ацетилцистеина на ткань старых крыс, а *N*-ацетилцистеин повышает уровень эндогенного ингибитора нейтральной сфингомиелиназы — глутатиона, можно полагать, что возрастное и индуцированное этопозидом наруше-

ние сигналинга инсулина во многом определяется сфингомиелиназа-зависимым накоплением церамида.

Литература

1. Babenko N.A., Shakhova E.G. Effects of Chamomilla recutita flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats // *Exp. Geront.* 2006. Vol. 41. P. 32–39.
2. Babenko N.A., Semenova Y.A. Effects of long-term fish oil-enriched diet on the sphingolipid metabolism in brain of old rats // *Exp. Geront.* 2010. Vol. 45. P. 375–380.
3. Babenko N.A., Kharchenko V.S. Ceramides inhibit phospholipase D-dependent insulin signaling in liver cells of old rats // *Biochemistry (Moscow)*. 2012. Vol. 77. № 2. P. 180–186.
4. Babenko N.A., Hassouneh L.Kh.M., Kharchenko V.S., Garkavenko V.V. Vitamin E prevents the age-dependent and palmitate-induced disturbances of sphingolipid turnover in liver cells // *AGE*. 2012. Vol. 34. P. 905–915.
5. Holland W.L., Brozinick J.T., Wang L.P. et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance // *Cell. Metab.* 2007. Vol. 5. P. 167–179.
6. Holland W.L., Summers S.A. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from *in vivo* manipulation of sphingolipid metabolism // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 381–402.
7. Liu B., Hannun Y.A. Inhibition of the neutral magnesium dependent sphingomyelinase by glutathione // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 26. P. 16281–16287.
8. Longato L., Ripp K., Setshedi M. et al. Insulin resistance, ceramide accumulation, and endoplasmic reticulum stress in human chronic alcohol-related liver disease // *Oxid. Med. Cell. Long.* 2012. Vol. 2012. Article ID 47934817.
9. Nikolova-Karakashian M.N., Reid M.B. Sphingolipid metabolism, oxidant signaling, and contractile function of skeletal muscle // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. Vol. 15. № 9. P. 2501–2517.
10. Sacket S.J., Chung H.Y., Okajima F., Im D.S. Increase in sphingolipid catabolic enzyme activity during aging // *Acta Pharmacol. Sin.* 2009. Vol. 30. № 10. P. 1454–1461.
11. Sawada M., Nakashima S., Banno Y. et al. Ordering of ceramide formation, caspase activation, and Bax/Bcl-2 expression during etoposide-induced apoptosis in C6 glioma cells // *Cell Death. Differ.* 2000. Vol. 7. P. 761–772.
12. Setshedi M., Longato L., Petersen R.D. et al. Limited therapeutic effect of N-acetylcysteine on hepatic insulin resistance in an experimental model of alcohol-induced steatohepatitis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011. Vol. 35. № 12. P. 2139–2151.
13. Yang G., Badeanlou L., Bielawski J. et al. Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome // *J. Physiol. Endocr. Metab.* 2009. Vol. 297. P. E211–E224.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 104–108

N. A. Babenko, O. A. Timofechuk, A. N. Beliy

ROLE OF NEUTRAL SPHINGOMYELINASE IN AGE-DEPENDENT MUSCLE INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT AND ITS IMPROVEMENT WITH N-ACETYLCYSTEINE

Institute of Biology, Kharkov V.N. Karazin National University, 4 pl. Svobody, Kharkov 61077, Ukraine;
e-mail: babenko@univer.kharkov.ua

In the present study, we evaluated the role of ceramide in age-dependent and etoposide-induced insulin resistance. A significant increase in the level of ceramide and decrease of glutathione (GSH) content and tissue sensitivity to insulin has been observed in 24-month-old rats as compared with 3-month-old animals. Etoposide imitates ageing-like changes in muscle tissue of young rats. N-acetylcysteine as well as specific neutral sphingomyelinase (nSMase) inhibitor — GW4869, decreases ceramide content and increases GSH level, and enhances the insulin-induced [3H]-D-glucose uptake in the «aged» tissue. These data indicate that nSMase play important role in the age- and drug-induced ceramide-dependent insulin resistance.

Key words: aging, neutral sphingomyelinase, insulin, skeletal muscle, etoposide, N-acetylcysteine, glutathione

Л. С. Барбараш^{1,2}, В. Н. Каретникова^{1,2}, М. А. Волькова³, И. С. Коломыцева³,
И. А. Шибанова³, В. В. Капиталан^{1,2}, И. Н. Сизова¹

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: tori1071@mail.ru; ² Кемеровская государственная медицинская академия, 650002 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ³ Областной клинический госпиталь ветеранов войн, 650000 Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10

Изучали исходную частоту выявления и степени прогрессирования некоронарного атеросклероза у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в разных возрастных группах. В исследование включены 168 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, при распределении в исследуемые группы отличительным критерием явился возраст 60 лет. Установлено, что в течение года после перенесенного ИМ у пациентов до 60 лет в качестве неблагоприятных сердечно-сосудистых событий развивались повторные эпизоды острого коронарного синдрома, у пожилых пациентов — нарушения цереброваскулярного кровообращения. Таким образом, как у молодых, так и пожилых пациентов имеет место параллель между наличием и степенью выраженности прогрессирования атеросклероза и частотой развития сердечно-сосудистых событий. Однако только для пожилых пациентов прогрессирование атеросклероза ассоциируется не только с большей частотой развития коронарных, но цереброваскулярных событий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, некоронарный атеросклероз

Течение острого инфаркта миокарда (ИМ) имеет свои особенности у лиц разных возрастных групп. В последнее время многие авторы отмечают тенденцию к «омоложению» ИМ. Вместе с тем, учитывая увеличение продолжительности жизни, большая часть случаев острых коронарных событий приходится на пациентов пожилого возраста. Являясь немодифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, возраст оказывает влияние не только на течение острого ИМ, но и проявления атеросклероза некоронарной локализации, учитывая, что атеросклеротическое поражение артерий представляет собой системный процесс, склонный к прогрессированию и распространению за пределы клинически манифестирующего бассейна [1]. Можно отметить, что атеросклеротическое по-

ражение одного сосудистого бассейна является, скорее, исключением, чем правилом для больных ИБС [2]. Частота сочетанных поражений различных сосудистых бассейнов может достигать 90 % в старших возрастных группах [3, 4]. Следует учитывать возрастные особенности системы кровообращения при оценке сердечно-сосудистого риска и определении важных предикторов неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза, что диктует необходимость анализа возрастных особенностей течения заболевания.

Целью настоящего исследования явилась оценка исходной частоты выявления и степени прогрессирования некоронарного атеросклероза у больных с ИМ в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

В исследование включены 168 мужчин (средний возраст — 59,5 (57,7; 60,4) года), перенесших в течение 2008 г. ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и вошедших в регистр острого коронарного синдрома, который ведется в НИИ КПССЗ

СО РАМН Кемерово. Выборка пациентов сформирована по следующим критериям:

- критерии включения: 1) мужчины с установленным (согласно критериям Всероссийского НОК, 2007) диагнозом ИМпСТ давностью до 12 ч от начала заболевания; 2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании; 3) факт дожития до 1 года после ИМ; 4) полный объем исследований на наличие мультифокального атеросклероза в госпитальном периоде ИМ и возможность такого обследования через один год;

- критерии исключения: 1) наличие значимых сопутствующих некардиоваскулярных заболеваний, которые могли бы влиять на прогноз; 2) наличие факторов, ассоциированных с плохой ультразвуковой визуализацией, ограничивающей осмотр брахиоцефальных артерий (БЦА) и магистральных артерий нижних конечностей (АНК); 3) ИМ, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства или операции коронарного шунтирования.

По принципу случай—контроль были сформированы две группы: 1-я — 84 пациента до 60 лет с ИМпСТ (средний возраст — $51,33 \pm 5,47$ года, медиана 52 (ДИ 47; 57) года); 2-я — 84 больных 60 лет и старше (средний возраст — $66 \pm 4,5$ года, медиана 67 (ДИ: 62; 69) лет).

При поступлении в стационар всем пациентам в течение первых 12 ч проводили коронароангиографию для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии по стандартной методике Джадкинса на ангиографических установках «Cogoscor» фирмы «Siemens» (Германия) и «Innova-3100». Большинству — 126 (75 %) больным проведена реперфузия путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); 12 (7 %) — аортокоронарное шунтирование (АКШ) в течение первого месяца после ИМ; 16 (10 %) — тромболитическая терапия.

Для оценки наличия мультифокального атеросклероза всем пациентам на госпитальном этапе и через 12 мес проводили цветное дуплексное сканирование БЦА и магистральных АНК на ультразвуковом диагностическом комплексе «Vivid 7 Dimension», «General Electric» (США).

По степени выраженности стенозов пациенты были разделены на группы с учетом индексов стеноза NASCET и ECST, разработанных в ходе рандомизированных исследований в США и Европе в 1991 г.: отсутствие стенозов; стенозы менее 30 % (малый стеноз); 30–49 % (умерен-

ный); 50–69 % (выраженный); 70–99 % (критический); окклюзия [5]. Прогрессирование некоронарных стенозов через 12 мес оценивали как в БЦА, так и в бассейне магистральных АНК. По степени прогрессирования атеросклероза пациенты были разделены на три группы: отсутствие прогрессирования, умеренное и значимое прогрессирование. Умеренным прогрессированием атеросклеротического поражения считали переход из одной градации стеноза в другую с увеличенной долей сужения, значимым — увеличение степени стеноза через группу. Сохранение прежней ультразвуковой картины оценивали как отсутствие динамики. Кроме того, проанализированы не только гемодинамически значимые поражения, но и случаи увеличения толщины комплекса интимы-медиа более 1 мм.

Уровень общего холестерина и показатели липидограммы определяли фотометрическим методом — фотометром «КФК-3», реактивами фирмы «Olvex»; кардиоспецифический фермент — МВ-фракция креатинфосфокиназы — спектрофотометрическим методом (аппарат «Cardiac Reader» фирмы «Roche»).

В анамнезе у 120 (71 %) больных были зарегистрированы артериальная гипертензия, у 10 (5,9 %) — сахарный диабет, у 74 (44 %) — постинфарктный кардиосклероз, у 52 (31 %) — ОНМК, у 62 (36,9 %) — стенокардия, ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) страдали 42 (25 %) больных, курили 109 (65 %) пациентов. Для всех курящих пациентов рассчитан индекс курения по формуле: число сигарет, выкуриваемых в течение суток, умноженное на годы курения/20.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 8.0.360.0 for Windows компании «StatSoft», Inc (USA). Для относительных величин значения представлены в виде процентного соотношения, для количественных — в виде средней арифметической, 95 % ДИ или среднеквадратического отклонения. Использовали непараметрические критерии сравнения неправильно распределенных сопряженных выборок (критерии знаков и Вилкоксона). Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран метод логистической регрессии. Расчет отношения шансов с 95 % ДИ ($OR \pm 95 \% CL$) проводили при выборе соответствующей опции в программе. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены различия основных клиничко-анамнестических факторов, характеризующих пациентов двух анализируемых групп до развития индексного ИМ. Отсутствовали различия по таким важным факторам, как наличие эпизодов стенокардии в анамнезе и перенесенных ИМ, а также клинических проявлений поражения артерий нижних конечностей. В то же время, пациенты старше 60 лет имели достоверно большее количество случаев перенесенных ОНМК и проявлений хронической ишемии головного мозга. Так, среди пациентов старшей возрастной группы у 12 (14,3 %) в анамнезе отмечено ОНМК, в то время как среди более молодых — ни одного.

Среди пациентов анализируемых групп не выявлено различий по частоте таких факторов риска, как отягощенная наследственность, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и ожирение. В то же время, у пациентов 2-й группы закономерно чаще выявляли сахарный диабет 2-го типа, у 6 (7,1%) больных этой группы сахарный диабет был выявлен впервые, в то время как среди более молодых пациентов случаев впервые выявленного диабета не было. Подобные различия относились и к диагностике нарушения толерантности к глюкозе. Кроме того, пациенты 1-й группы достоверно чаще курили (табл. 2).

Несмотря на то, что около половины пациентов в анамнезе имели различные проявления ИБС, а также некоронарного атеросклероза,

лишь малая доля больных принимала аспирин, β -адреноблокаторы, статины.

При оценке различий индексного ИМ, у 14,3 % пациентов старшей возрастной группы значимо чаще ИМ дебютировал одышкой ($p=0,0012$), однако это не явилось поводом к удлинению времени от начала симптомов до госпитализации пациента. Кроме того, у пациентов старшей возрастной группы чаще выявляли переднюю и циркулярную локализацию ИМ как эквивалент более тяжелого течения заболевания.

Кроме того, у пациентов с ИМ в зависимости от возраста регистрировали достоверные различия в частоте выявления и степени стенозов некоронарных бассейнов. Так, при анализе степени выраженности атеросклеротического поражения БЦА доказано, что у 62 (73,8 %) пациентов более молодого возраста отсутствовало поражение артерий, в то время как среди больных старшей возрастной группы артерии не были поражены только у 46 (54,7 %), $p=0,0168$. Ни у одного из пациентов до 60 лет не выявлено поражения артерий 50 % и более, в то время как среди пожилых стенозы от 50 % и выше выявлены у 4 (4,76 %), а у 2 (2,38 %) наблюдали окклюзию сосудов.

Такая же закономерность выявлена и при анализе поражения сосудов нижних конечностей. Среди пожилых пациентов только у 36 (42,86 %) отсутствовало поражение сосудов, в то время как среди более молодых — у 42 (50 %), $p=0,4403$. Поражение сосудов до 50 % выявлено всего у 6 (7,14 %) пациентов до 60 лет и у 16 (19 %) — 60 лет и старше ($p=0,04$).

Таблица 1

Анамнестические данные больных с инфарктом миокарда в зависимости от возраста

Заболевание/состояние	1-я группа (до 60 лет), медиана — 52 года		2-я группа (60 лет и старше), медиана — 67 лет		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Постинфарктный кардиосклероз	16	19,0	26	31,0	0,074
Стенокардия	42	50	40	47,6	0,757
Хроническая сердечная недостаточность	2	2,4	6	7,1	0,147
ОНМК	0	0	12	14,3	0,0003
Хроническая ишемия головного мозга	6	7,1	20	23,8	0,002
Поражение брахиоцефальных артерий	0	0	2	2,4	0,154
Атеросклероз артерий нижних конечностей					
клинический	16	19,0	16	19,0	1
верифицированный	12	7,14	0	0	—
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	4	4,8	6	7,1	0,514
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	4	4,8	0	0	0,042

Факторы сердечно-сосудистого риска у исследуемых больных

Заболевание/состояние	1-я группа (до 60 лет)		2-я группа (60 лет и старше)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Отягощённая наследственность	34	40,5	30	35,7	0,10
Гиперхолестеринемия	44	52,4	34	40,5	0,12
Артериальная гипертензия	54	67,5	62	79,5	0,08
Ожирение	18	21,4	26	31,0	0,16
Сахарный диабет	2	2,4	10	11,9	0,001
Нарушенная толерантность к глюкозе	0	0	10	11,9	0,001
Всего курящих	70	83,3	48	57,1	0,001

Коронароангиография при поступлении в стационар была проведена всем пациентам 1-й группы и 82 (97,6%) — 2-й. Два пациента 2-й группы при поступлении в клинику имели высокий уровень креатинина, что ограничило возможность коронароангиографии. Приоритетным способом реперфузии являлось ЧКВ — его провели 72 (85,7%) больным 1-й группы и 64 (76,2%) — 2-й. Тромболитическая терапия проведена 10 (11,9%) пациентам 1-й группы и 14 (16,6%) — 2-й, $p=0,033$.

Основные подходы к медикаментозной терапии оказались в целом одинаковыми. У пациентов старшей возрастной группы чаще применяли блокаторы кальциевых каналов и антиаритмические препараты. Обращает на себя внимание факт, что, несмотря на более частое выявление у пациентов старшей возрастной группы проявлений некоронарного атеросклероза, они реже на стационарном этапе получали статины: всего 10 (11,9%) пациентов старшей возрастной группы и 30 (35,7%) больных до 60 лет, соответственно, $p=0,0003$.

У пациентов 60 лет и старше в 4 раза чаще в госпитальном периоде наблюдали развитие тромбоза стентов в коронарных артериях (у 2 пациентов 1-й группы и у 8 пациентов 2-й), что требовало повторных коронарных вмешательств ($p=0,050$).

Анализ течения годового периода после индексного ИМ выявил развитие 55 неблагоприятных событий в виде повторных инфарктов, ОНМК, а также госпитализаций, обусловленных обострением коронарной и цереброваскулярной недостаточности (табл. 3). Эти события значимо чаще регистрировали у больных 60 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Необходимо отметить, что у пожилых в 2 раза чаще наблюдали развитие повторных ИМ по сравнению с пациентами 1-й группы, однако было равным число госпитализаций, связанных с обострениями ИБС, которые проявлялись в виде прогрессирования стенокардии или нарушений ритма.

В связи с существующими рекомендациями по реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме, ЧКВ проводили только на инфарктсвязанной коронарной артерии. В дальнейшем индивидуально для каждого пациента обсуждали стратегию последующей реваскуляризации. В целом 40 (47,6%) более молодым пациентам и 50 (59,5%) пожилым после индексного события была показана реваскуляризация неинфарктсвязанного коронарного сосуда (АКШ и/или ЧКВ), которая была проведена 28 пациентам 1-й группы и 30 — 2-й (соответственно, 70 и 60% от рекомендованных). Главной причиной, из-за которой не

Исходы через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов разных возрастных групп

Событие	1-я группа (до 60 лет)		2-я группа (60 лет и старше)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Повторный инфаркт миокарда	3	3,57	6	7,14	0,4934
Прогрессирование стенокардии, нарушения ритма	17	20,23	17	20,23	1,0005
ОНМК	1	1,19	5	5,95	0,2131
Декомпенсация хронической ишемии головного мозга	0	0	6	7,14	0,0378
Всего событий	21	25,00	34	40,47	0,0486

проводили реваскуляризацию, был отказ пациента. Для больных старшей возрастной группы более характерны отказы от последующей реваскуляризации, что свидетельствует о более низкой комплаентности по сравнению с группой молодых.

Далее была проанализирована комплаентность пациентов в отношении рекомендованной терапии при выписке из стационара в течение года после ИМ. Выяснилось, что в течение года пожилые пациенты достоверно реже принимали аспирин, клопидогрел, статины. Особенно большая разница в приеме препаратов выявлена для клопидогрела и статинов. Так, аспирин, если он был рекомендован, в течение года принимали 100 % пациентов до 60 лет и 92,3 % — 60 лет и старше ($p=0,012$); приём клопидогрела в 100 % случаев в течение года также отмечен в группе молодых и только в 75,7 % — в группе пожилых ($p=0,0047$); приём статинов в течение года также различался в обеих группах (92,8 % пациентов 1-й группы продолжали приём и 80 % — 2-й, $p=0,0062$).

Проведение через год после перенесенного ИМ цветного дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов и артерий нижних конечностей выявило прогрессирование атеросклероза. В течение года количество пациентов 1-й группы без поражения экстракраниальных артерий уменьшилось с 62 (73,8 %) до 24 (28,6 %). Количество больных с различной степенью стенозов БЦА — до 30 % и 30–50 % — увеличилось более чем в 2,5 раза. Стенозов более 50 %, а также окклюзий БЦА в данной группе пациентов через год не наблюдали.

У больных пожилого возраста прогрессирование каротидного атеросклероза было ещё большим. Количество пациентов без поражения экстракраниальных артерий уменьшилось с 46 (54,7 %) до 14 (16,7 %). Количество больных со стенозами до 30 % уменьшилось на 7 % за счёт перехода в группу с более выраженным поражением артерий (стеноз 30–50 % через год имели 32 (38,1 %) пациента против 12 (14,3 %) на момент коронарного события). Более чем на 18 % увеличилось количество пациентов со стенозами 50–99 % и более чем в 2 раза — с окклюзионными поражениями БЦА (рис. 1).

Как в госпитальном периоде, так и через год после перенесенного ИМ пациенты пожилого возраста отличались от более молодых большими проявлениями атеросклероза в каротидном бассейне, причём различия стали достоверными во всех группах стенозов: стеноз менее 30 % ($p=0,0206$);

стеноз 30–49 % ($p=0,0113$); стеноз 70–99 % ($p=0,0121$).

Анализ динамики некоронарного атеросклероза по результатам обследования бассейна нижних конечностей показал, что в течение года число пациентов 1-й группы без поражения АНК уменьшилось на 26 %. Количество пациентов с различной степенью стенозов АНК увеличилось: со стенозами до 30 % — на 16,6 %, число стенозов 30–50 % возросло в 2 раза (от 7,14 до 14,3 %). Стенозов более 50 % в данной группе пациентов через год также не наблюдали, однако количество окклюзированных сосудов увеличилось в 1,5 раза (у 4 (4,76 %) пациентов на момент госпитализации с ИМ и у 6 (7,14 %) — через год).

Как в госпитальном периоде, так и через год после перенесенного ИМ пациенты 60 лет и старше отличались от больных до 60 лет большими проявлениями атеросклероза АНК, причём через год эти различия имели достоверность ($p=0,0038$). У пациентов пожилого возраста динамика прогрессирования атеросклероза АНК была более явной. Количество больных без поражения АНК уменьшилось более чем в 4 раза (с 36 (42,9 %) до 8 (9,5 %) пациентов). Количество пациентов со стенозами до 30 % увеличилось на 20 % (с 33,3 до 50 %), а со стенозами 30–50 % — почти в 2 раза

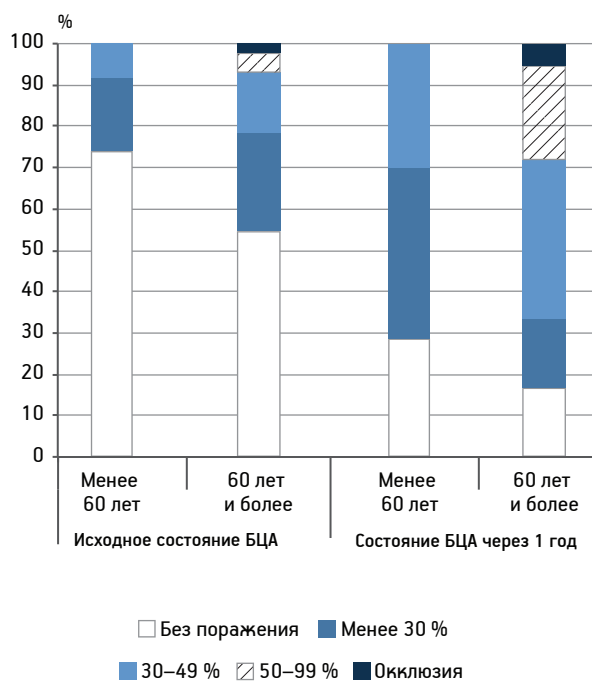


Рис. 1. Динамика степени поражения брахиоцефальных артерий у пациентов в течение года после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от возраста

(с 19,1 до 35,7%), количество больных с окклюзированными АНК не увеличилось (рис. 2).

В целом при анализе наличия и характера прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов разных возрастных групп в течение года после перенесенного ИМ обращает на себя внимание факт, что только $\frac{1}{4}$ (24%) всех больных не имела изменений степени поражения экстракраниальных артерий. У 66,6 и 47,6% пациентов, соответственно, отмечено увеличение степени стенозов на один уровень (умеренное прогрессирование). Среди пациентов старшей возрастной группы в 3 раза чаще, чем у более молодых (28,6 и 9,6% случаев, соответственно, $p=0,0037$), регистрировали увеличение степени стенозов через уровень, что рассценивали как выраженное прогрессирование.

Таким образом, пациенты пожилого возраста в течение 1 года после перенесенного ИМ имели более выраженное прогрессирование атеросклероза в некоронарных сосудистых бассейнах по сравнению с больными более молодого возраста.

Далее была проанализирована связь частоты развития сердечно-сосудистых событий и характера течения атеросклеротического процесса в течение года после развития ИМ. Среди пациентов без прогрессирования атеросклеротического процесса в бассейне БЦА, только у 4 из 40 (10%) зарегистрированы сердечно-сосудистые события. В то же

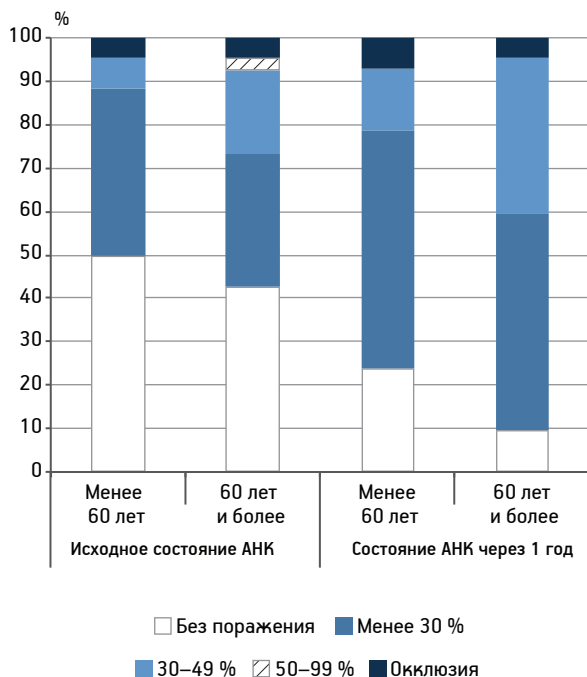


Рис. 2. Динамика степени поражения сосудов нижних конечностей у пациентов в течение года после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от возраста

время, среди пациентов с умеренным прогрессированием атеросклероза эти события отмечены у 35 (36,45%), а у больных с выраженным прогрессированием — у 16 (50%). При этом в подгруппах без прогрессирования и с выраженным прогрессированием не было различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий у более молодых и пожилых пациентов, однако при умеренном прогрессировании атеросклероза сердечно-сосудистые события чаще развивались у пациентов 60 лет и старше.

Для больных до 60 лет наиболее частыми событиями были коронарные (ИМ и госпитализации, связанные с нестабильной стенокардией) — у 2 (10%) больных без признаков прогрессирования и у 18 (28,1%) — с наличием какого-либо прогрессирования атеросклероза в БЦА. Цереброваскулярные события зарегистрированы только у одного пациента молодого возраста с признаками выраженного прогрессирования атеросклероза. В то же время, у пожилых больных коронарные события развивались столь же часто, как и у более молодых пациентов (при наличии ультразвуковых признаков прогрессирования атеросклероза) — в 32,81% случаев. Однако для пожилых были характерны и события в бассейне БЦА — в 17,18% случаев. Ни у одного пациента без прогрессирования атеросклероза не было зарегистрировано цереброваскулярных событий.

При этом в подгруппах с отсутствием прогрессии и умеренной прогрессией сердечно-сосудистые события в группе пожилых развивались значительно чаще (в 25% без прогрессирования и в 41,3% — с умеренным прогрессированием), чем в группе более молодых (не было случаев госпитализации в подгруппе без прогрессирования, при умеренном прогрессировании атеросклероза — в 27,6%). В подгруппе с выраженным прогрессированием практически не наблюдали различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий у пациентов разного возраста. Цереброваскулярные события преимущественно наблюдали в группе пожилых пациентов и превышали в 11 раз количество подобных событий в группе более молодых. Все случаи регистрировали в подгруппах с разной степенью выраженности прогрессирования атеросклероза.

Согласно проведенному однофакторному анализу по влиянию клиничко-анамнестических факторов на прогрессирование некоронарного атеросклероза в течение года после перенесенного ИМ, установлено значимое влияние артериальной

гипертензии — с увеличением риска прогрессирования в 12 раз (95 % ДИ 2,28–65,19; $p=0,003$), утолщение комплекса интима-медиа сопровождалось почти шестикратным возрастанием риска (95 % ДИ 5,05–6,47; $p=0,048$), прием аспирина приводил к уменьшению шансов в 6 раз (95 % ДИ 0,03–0,84; $p=0,032$). В многофакторном анализе продемонстрирована ассоциация артериальной гипертензии и отсутствие приема аспирина с прогрессированием мультифокального атеросклероза. Не выявлено значимого влияния возраста на прогрессирование мультифокального атеросклероза у больных после ИМ, что подчеркивает опосредованное влияние возраста, ассоциированное с другими факторами риска неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Логистический регрессионный анализ значимости факторов в прогрессировании мультифокального атеросклероза у больных до 60 лет продемонстрировал значимое увеличение шансов неблагоприятного течения некоронарного атеросклероза при наличии перенесенного ИМ в анамнезе — в 9,33 раза (95 % ДИ 2,51–34,69, $p=0,001$), ожирения — в 6,75 раза (95 % ДИ 1,94–23,55, $p=0,002$), индекс курения более 50 — в 5,6 раза (95 % ДИ 1,47–21,34; $p=0,010$), а также уменьшение риска на фоне приема β -адреноблокаторов, статинов. В многофакторном анализе продемонстрировали свое значение наличие ожирения и индекс курения больше 50, увеличивая шансы прогрессирования некоронарного атеросклероза в течение года после ИМ в 17,97 и 26,97 раза, соответственно (95 % ДИ 2,69–120,21; $p=0,002$ и 3,33–218,41; $p=0,002$). У пациентов старшей возрастной группы установлено значимое влияние на прогрессирование мультифокального атеросклероза индекса курения более 50 — в 8,85 раза (95 % ДИ 2,32–33,73; $p=0,001$), артериальной гипертензии — в 3,06 раза (95 % ДИ 1,10–8,52; $p=0,029$), а также гиперхолестеринемии — в 3,84 раза (95 % ДИ 1,14–12,97; $p=0,028$) — по результатам многомерного анализа.

Результаты исследования показали, что для пациентов с ИМ характерно наличие мультифокального атеросклероза, степень которого прогрессирует в течение года после развития ИМ и предопределяет высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Особенно актуальна эта проблема для лиц пожилого возраста.

В ряде исследований доказано, что атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов протекает, как правило, с более выраженной

клинической картиной и характеризуется неблагоприятным прогнозом [6, 7]. Данную закономерность подтверждают результаты проведенного исследования, демонстрирующие значительное количество больных с ИМ и наличием периферического атеросклероза, особенно среди пациентов старшей возрастной группы. По-видимому, одной из причин такой закономерности является более частое выявление и сочетание у пожилых пациентов факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена, а также низкая комплаентность пациентов к выполнению рекомендаций по вторичной профилактике. Возможно, одним из факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза у пожилых, является недостаточно эффективное обоснование для больных лечащими врачами необходимости длительного приема медикаментозных препаратов, в частности статинов. Так, по данным А. Kulik и соавт., в странах западной Европы у больных старших возрастных групп приверженность терапии статинами после АКШ не превышает 71 % [8]. В настоящем исследовании отмечена крайне низкая частота использования статинов в стационарных условиях, особенно у пациентов старше 60 лет. Вместе с тем, эффект данной группы препаратов в отношении профилактики прогрессирования атеросклеротического процесса не имеет возрастных отличий [9], а установленное нами независимое влияние гиперхолестеринемии на прогрессирование мультифокального атеросклероза (по данным многофакторного анализа) в очередной раз подчеркивает необходимость обязательного соблюдения рекомендаций по приему статинов.

Как доказано ранее, пациенты с мультифокальным атеросклерозом относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений как при острых, так и при хронических формах ИБС. Результаты международного многоцентрового регистра REACH показали почти трехкратное увеличение риска ИМ, инсульта или летальности у пациентов с сочетанными атеросклеротическими поражениями нескольких артериальных бассейнов [10]. Однако высокий риск неблагоприятного исхода постинфарктного периода определяется не только фактом наличия мультифокального атеросклероза, но и его прогрессированием [11]. В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация прогрессирования некоронарного атеросклероза с неблагоприятными исходами ИМ в течение года, причем наиболее значимой эта связь оказалась у пациентов старше 60 лет.

Настоящее исследование доказало, что в течение года после ИМпST для большинства пациентов было характерно прогрессирование некоронарного атеросклероза. Существует параллель между фактом наличия прогрессирования атеросклероза и вероятностью развития новых сосудистых событий, причем сосудистые события не ограничивались развитием ОНМК при выявлении поражения БЦА. Прогрессирование атеросклероза в АНК ассоциировалось с большей частотой развития повторных острых коронарных событий. Данный факт свидетельствует, по-видимому, о существующей параллели между степенью поражения коронарного и некоронарного русла. Для пациентов пожилого возраста описанные выше закономерности были более яркими и проявились не только более выраженным прогрессированием атеросклероза, но и бóльшим числом сосудистых событий в течение года после ИМ.

Представленные в настоящем исследовании результаты высокой частоты выявления и прогрессирования атеросклероза некоронарной локализации, а также связи частоты развития сосудистых событий с динамикой атеросклеротического процесса, убеждают в необходимости активного выявления и мониторинга у пациентов с ИБС не только тяжести поражения коронарного русла, но и некоронарного атеросклероза. К сожалению, в реальной клинической практике гемодинамически значимые стенозы разных сосудистых бассейнов выявляют, как правило, уже после развития острых сосудистых катастроф. Проведенный в настоящем исследовании логистический регрессионный анализ не продемонстрировал независимого влияния возраста на прогрессирование мультифокального атеросклероза после перенесенного ИМ, скорее, фактор возраста можно рассматривать с позиций его ассоциаций с другими факторами сердечно-сосудистого риска и соответствующего неблагоприятного влияния на прогрессирование атеросклероза.

Изучение зависимости отдаленного прогноза у пациентов с ИМ от степени прогрессирования мультифокального атеросклероза актуально в связи с возможностью оптимизации лечебно-диагностических подходов профилактики неблагоприятного течения атеросклероза применением «агрессивной» терапии статинами, достижения целевых цифр липидограммы, согласно современным рекомендациям [12]. Отмеченная нами низкая приверженность рекомендованной терапии пациентов старшей возрастной группы является

не только фактом, оказывающим неблагоприятное влияние на течение заболевания, но и служит поводом к более внимательному отношению врача к этой проблеме, учитывая доказанный эффект ряда лекарственных препаратов по стабилизации атеросклеротического процесса.

Заключение

Пациенты пожилого возраста отличаются от молодых более высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий и прогрессирования атеросклероза во внекоронарных сосудистых бассейнах после перенесенного инфаркта миокарда. Как у более молодых, так и пожилых пациентов имеет место параллель между наличием и степенью выраженности прогрессирования атеросклероза и частотой развития сердечно-сосудистых событий. Однако только у пожилых пациентов прогрессирование атеросклероза ассоциируется не только с бóльшей частотой развития коронарных, но и цереброваскулярных событий. Наибольшее значение для прогрессирования некоронарного атеросклероза у больных 60 лет и старше имеют индекс курения более 50, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, а для более молодых пациентов — ожирение и индекс курения более 50.

Литература

1. Акберов Р.Ф., Шарафеев А.З., Михайлов М.К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиничко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс, 2008.
2. Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А. и др. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца // Кардиоваск. тер. и проф. 2009. Т. 8. № 5. С. 11–15.
3. Кашталал В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда // Кардиол. и сер.-сосуд. хир. 2013. Т. 3. № 6. С. 23–28.
4. Наумов В.Г., Сумароков А.Б., Ежов М.В. и др. Показатели хронического воспаления у больных ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стен-те // Кардиология. 2005. № 1. С. 14–17.
5. Носенко Н.С., Носенко Е.М., Дадова Л.В., Сидоренко Б.А. Факторы риска и предикторы значимого прогрессирования атеросклероза у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Тер. арх. 2010. № 10. С. 56–60.
6. Покровский А.В., Головлюк А.Л. Что изменилось в терапии сосудистых больных (роль статинов и бета-блокаторов) // Ангиология и сосуд. хир. 2010. № 2 (16). С. 7–11.
7. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки // Кардиология. 2009. № 6. С. 43–49.
8. Baravelli M., Picozzi A., Rossi A. et al. Major epidemiological changes and clinical variables in patients undergoing a program of

heart rehabilitation after cardiac surgery // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2011. Vol. 12(9). P. 611–618.

9. *Dorresteijn J.A.N., Boekholdt S.M., Van der Graaf Y. et al.* High-dose statin therapy in patients with stable coronary artery disease: treating the right patients based on individualized prediction of treatment effect // *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 2485–2493.

10. *Ferguson G.G., Eliasziw M., Barr W.K. et al.* The North American symptomatic carotid endarterectomy trial. Surgical results in 1415 patients // *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 1751–1758.

11. *Kulik A., Shrank W.H., Levin R., Choudhry N.K.* Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization // *Amer. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107(10). P. 1409–1414.

12. *Sabeti S., Schlager O., Exner M. et al.* Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 2887–2894.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 109–117

*L.S. Barbarash^{1,2}, V.N. Karetnikova^{1,2}, M.A. Volykova³, I.S. Kolomytseva³, I.A. Shibanova³,
V.V. Kashtalov^{1,2}, I.N. Sizova¹*

NON-CORONARY ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of RAMS, 6 Sosnovy blvd, Kemerovo 650002 Russian Federation; ² Kemerovo State Medical Academy, 22A Voroshilova ul., Kemerovo 650056; ³ Regional Clinical Hospital of Veterans of War, 10 ul. 50 let Oktyabrya, Kemerovo 650000

The initial rate of non-coronary atherosclerosis progression in patients of different age groups before and after myocardial infarction (MI) was studied. 168 patients with *ST* elevation myocardial infarction (STEMI) were enrolled in the study; the age of 60 was a criterion for patients distribution into the study groups. It is established that one year after MI the patients younger than 60 years of age had recurrent acute coronary syndromes (ACS), and older patients had cerebral vascular accidents. Thus in both younger and older patients a correlation between the presence and intensity of atherosclerosis progression and the rates of cardiovascular events was observed; however, in older patients atherosclerosis progression is associated not only with higher coronary but also cerebrovascular events rates.

Key words: *myocardial infarction, non-coronary atherosclerosis*

*Н. И. Гуляев, В. В. Кузнецов, Д. С. Полтарейко, И. Б. Олексюк, А. В. Гордиенко,
А. В. Барсуков*

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;
e-mail: nig27@mail.ru, uzlovaya85@mail.ru

В статье дана оценка степени и характера атеросклеротического поражения артерий сердца у геронтологических больных ИБС, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С, представлена частота возникновения инфаркта миокарда, установлена возможность участия *HCV*-инфекции в атерогенезе. Из результатов исследования выявлено, что у пациентов с ИБС атеросклеротическое поражение артерий сердца имеет прямую корреляционную связь с возрастом, гиперхолестеринемией. Больные ИБС без сопутствующего хронического гепатита С средней возрастной категории достоверно чаще представляют повышенный риск развития инфаркта миокарда, особенно в ранние сроки (1–1,5 года) манифестации клинических проявлений ИБС. У больных ИБС и хроническим гепатитом С достоверно чаще выявляют распространенные атеросклеротические изменения сосудов, которые носят мультифокальный (генерализованный) характер поражения. Участие *HCV*-инфекции в процессах атерогенеза, вероятнее всего, связано с поддержанием хронического иммунного воспаления в эндотелии сосудов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хронический гепатит С

В основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз. Ожидается, что к 2020 г. атеросклероз станет ведущей причиной смертности во всём мире. Точная оценка частоты развития и распространенности атеросклероза — сложная задача. Как правило, атеросклеротический процесс начинается в молодом, а иногда и в детском возрасте, тогда как клиническая симптоматика поражения тех или иных органов проявляется и диагностируется после 40 лет [4, 14]. Атеросклеротическому поражению могут подвергаться любые артерии, различной локализации.

За последние два десятилетия взгляды на проблему атеросклероза существенно изменились, о чём свидетельствуют результаты одного из крупных проектов ВОЗ — MONICA (Multinational

Monitoring of Trends and Determinants in cardiovascular Disease), охватившего 38 популяций в 26 странах мира. Эти исследования показали, что классические факторы риска (курение, САД, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия) не могут в полной мере объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространённость не превышает 15 % у женщин и 40 % у мужчин. Поэтому крайне важно выявить наличие других путей воздействия на эволюцию атеросклеротической бляшки с позиции клеточно-молекулярных взаимоотношений. В этом плане не исключается участие определённых инфекционных агентов [2, 3, 15] в развитии атеросклероза (*цитомегаловирус, HCV, HBV, Helicobacter pylori*), что подтверждалось нахождением инфекционных возбудителей в атеросклеротических бляшках коронарных сосудов, сонных артерий, грудного и брюшного отделов аорты [1, 9].

Существует противоречивое мнение о влиянии инфекции, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С (*HCV*), на развитие ИБС, частоту возникновения инфаркта миокарда и формирование миокардитов [8, 10, 11]. Несмотря на отсутствие гиперлипидемии, у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в несколько раз чаще наблюдали утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, считающегося предиктором атеросклероза [10]. Однако высокий рост заболеваемости *HCV* в популяции, частое формирование внепечёночных осложнений, в том числе поражение артериальных сосудов и возможное развитие генерализованных форм атеросклероза у лиц трудоспособного возраста, а также у пожилых людей, не исключает участия *HCV*-инфекции в патогенезе атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений. Всё это представляет собой важную медико-социальную проблему.

В работе дана оценка степени и характера распространения атеросклеротических изменений в коронарных артериях у геронтологических больных ИБС, ассоциированной с ХГС, на основании результатов коронароангиографии и панангиографии, обмена липидов; представлена частота возникновения инфаркта миокарда; установлена возможность участия *HCV*-инфекции в атерогенезе.

Материалы и методы

Обследован 191 пациент с ИБС. Все больные были разделены на две группы: 1-я (контрольная, ИБС) — 134 пациента с ИБС без клинически значимой сопутствующей патологии (119 мужчин, 15 женщин, средний возраст — 64 ± 11 лет); 2-я (основная, ИБС+ХГС) — 57 пациентов с ИБС, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С в фазе интеграции (53 мужчины, 4 женщины, средний возраст — 63 ± 10 лет). Хронический гепатит С был верифицирован с определением РНК *HCV* и наличием анти-*HCV*. Длительность течения составила $11 \pm 7,1$ года, а дебют инфицирования соответствовал возрасту $45 \pm 12,7$ года. При поступлении в стационар все пациенты были обследованы по стандартной методике, включавшей сбор жалоб, анамнезов болезни и жизни, объективный статус, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Из этих двух групп по возрастному признаку были отобраны больные среднего возраста (45–59 лет) — 45 человек из 1-й группы (средний возраст $52 \pm 6,5$ года) и 26 пациентов из 2-й группы (средний возраст 54 ± 5 лет), а также пожилые больные (60–75 лет) — 89 пациентов 1-й группы (средний возраст 70 ± 6 лет) и 31 человек из 2-й группы (средний возраст 70 ± 6 лет).

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие информированного согласия, ангиографического подтверждения коронарного атеросклероза, исследования обмена липидов (общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП); ИФА, ПЦР (РНК *HCV*, анти-*HCV*) и инструментальных методов (ЭКГ, эхо-КГ), исследования синусового ритма сердца.

В работе использовали технику селективной коронароангиографии и панангиографии по стандартной методике (ангиограф параллелограммного типа «Philips FD-20»). Исследование проводили в 1-й клинике хирургии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии.

В исследование не включали больных ИБС с ожирением III–IV степени, тяжелой сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекцией, онкологическим заболеванием, тяжелой дыхательной, почечной недостаточностью, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями почек и печени), врожденными или приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями, заболеваниями печени и билиарного тракта, алкогольной зависимостью. Также выбывали из исследования пациенты, отказавшиеся от дальнейшего участия, переведенные в другие стационары для проведения кардиохирургических вмешательств.

При оценке поражения артерий сердца определяли число поражённых атеросклерозом сосудов сердца (1, 2, 3 и более) и наличие стеноза более 50% диаметра, а также локализацию (проксимальная или дистальная) патологических изменений.

Статистическую обработку проводили с соблюдением принципов доказательной медицины и использованием пакета прикладных программ Statistica 8 for Windows. Для описания количественных показателей, соответствующих закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение показателя, $X \pm \sigma$. Достоверным результатом считали значение при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении распределений количественных показателей в группах использовали методы параметрического анализа (критерий Стьюдента t для сравнения двух групп). Оценка силы, направления и значимости корреляционной связи между показателями выполнена с применением коэффициента корреляции r Спирмена.

Результаты и обсуждение

По результатам коронарографического исследования выявлено (табл. 1), что во всех группах больных чаще встречается атеросклеротическое поражение трёх и более артерий сердца. Наиболее характерно это оказалось для группы пожилых пациентов, имевших сочетания ИБС и ХГС, где степень поражения трёх и более сосудов достигала 84% (26 чел.). У больных ИБС без сопутствующего ХГС той же возрастной категории этот показатель был ниже — 65% (58 чел., $p < 0,05$).

Выявлена связь между числом поражённых атеросклерозом артерий сердца и возрастом пациентов (см. табл. 1). Так, у большинства пациентов среднего возраста отмечали два поражённых сосуда сердца. В свою очередь, у пожилых пациентов

Оценка атеросклеротических поражений артерий сердца в группах обследуемых больных

Число пораженных артерий сердца	Пациенты среднего возраста				Пожилые пациенты			
	из 1-й группы (ИБС), n=45		из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=26		из 1-й группы (ИБС), n=89		из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=31	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Одна	6	13	7	27	7	8	5	16
Две	20	45	6*	23	24	27	0	0
Три и более	19	42	13	50	58	65	26**	84

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении значений группы ИБС и группы ИБС+ХГС: * у пациентов среднего возраста; ** у пожилых пациентов

прослеживали статистически достоверное вовлечение в атерогенез трёх и более артерий сердца, также и у больных ХГС (84 %, $p < 0,05$).

Результаты исследования локализации атеросклеротического поражения коронарных сосудов представлены в табл. 2. Помимо вышеуказанной зависимости числа пораженных атеросклерозом артерий сердца от возраста пациентов, отмечали увеличение локализации, площади атеросклеротического поражения и распространенности степени стенозирования венечных артерий у пациентов среднего возраста, а у пожилых больных поражение проксимальной и дистальной частей сосуда (см. табл. 2) достоверно значимо преобладает в группе с сопутствующим ХГС (77 %) по сравнению с больными без HCV-инфекции (62 %, $p < 0,05$).

Степень поражения артерий сердца атеросклерозом представлена на рис. 1. Анализ степени поражения артерий сердца выявил, что чаще всего атеросклеротический процесс захватывает переднюю межжелудочковую артерию, правую коронарную артерию и огибающую артерию. При этом степень поражения артерий сердца была существенно выше у пожилых больных основной группы (ИБС+ХГС). Кроме этого, левая коронарная артерия (общий ствол) уже в среднем возрасте поражается чаще у пациентов с ИБС+ХГС (26 %, $p < 0,05$) по сравнению с больными без сопутствующего ХГС (9 %).

Показатели липидного обмена (табл. 3) оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [5] с учётом при-

Таблица 2

Оценка локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий

Локализация атеросклеротических поражений в коронарных артериях	Пациенты среднего возраста				Пожилые пациенты			
	из 1-й группы (ИБС), n=45		из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=26		из 1-й группы (ИБС), n=89		из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=31	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Проксимальная часть сосуда	19	42	8	31	24	27	5	16
Дистальная часть сосуда	5	11	3	12	10	11	2	7
Проксимальная + дистальная части сосуда	21	47	15	57	55	62	24**	77

Таблица 3

Характеристика обмена липидов, $X \pm \sigma$

Показатель, ммоль/л	Пациенты среднего возраста		Пожилые пациенты	
	из 1-й группы (ИБС), n=45	из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=26	из 1-й группы (ИБС), n=89	из 2-й группы (ИБС+ХГС), n=31
Общий ХС	5,5±1,2	4,97±1,04	5,4±1,0	4,5±1,27 **
ТГ	1,8±0,7	1,54±1,1	1,4±0,6	0,95±0,6
ХС ЛПВП	1,1±0,4	0,82±0,6	1,16±0,3	0,9±0,16
ХС ЛПНП	3,14±1,1	3,27±1,56	3,17±1,1	2,9±0,9
ХС ЛПОНП	0,83±0,29	0,72±0,5	0,56±0,2	0,5±0,16
Индекс атерогенности, ед.	3,95±0,5	5,1±0,5 *	3,65±0,32	4,0±0,3

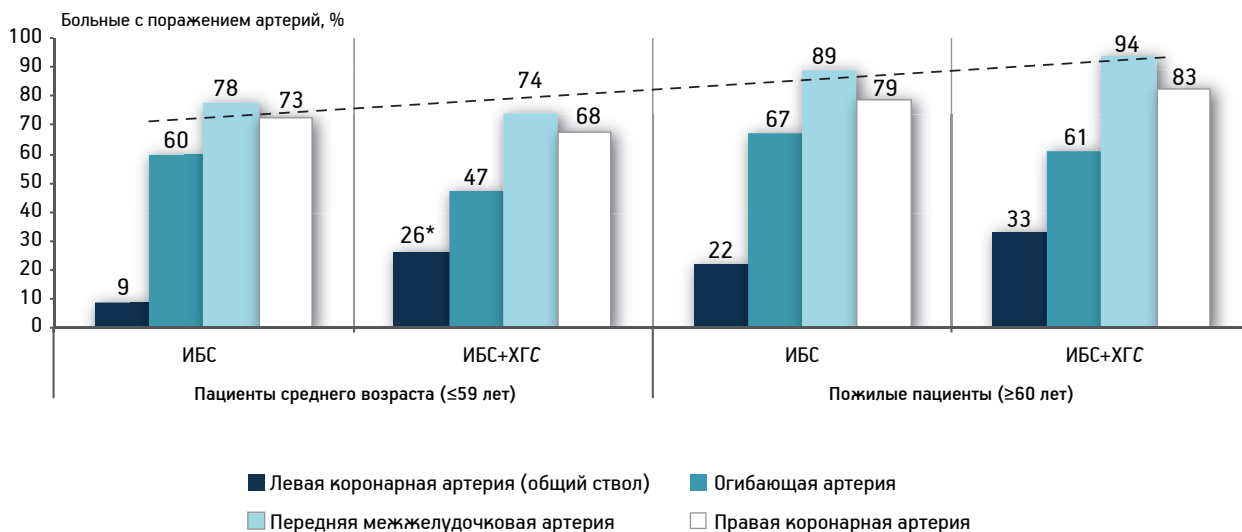


Рис. 1. Степень атеросклеротического поражения артерий сердца у обследованных пациентов. Здесь и на рис. 2: различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении значений группы ИБС и группы ИБС+ХГС: * у пациентов среднего возраста; ** у пожилых пациентов

надлежности больных к категории очень высокого кардиоваскулярного риска (оптимальные значения липидных параметров: общий ХС ≤ 4 ммоль/л; ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л; ХС ЛПВП муж. $\geq 1,0$, жен. $\geq 1,2$ ммоль/л; ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л; ХС ЛПОНП $0,6-1,2$ ммоль/л; индекс атерогенности < 3).

Концентрация ТГ и ХС ЛПВП у пациентов всех исследуемых групп соответствовала оптимальному значению липидных параметров, что нельзя сказать о показателях общего ХС и ХС ЛПНП, которые превышали оптимальные значения у всех пациентов (см. табл. 3). Показатели ХС ЛПОНП были изменены в соответствии с уровнем содержания ТГ. Несмотря на более низкие значения общего ХС у пациентов обеих возрастных категорий, страдающих ХГС, по сравнению с больными ИБС без сопутствующего ХГС, значения индекса атерогенности во всех обследуемых группах превышали нормативный показатель, причем статистически значимые отличия наблюдали у пациентов среднего возраста с ИБС+ХГС ($5,1 \pm 0,5$) и с ИБС без ХГС ($3,95 \pm 0,5$), $p < 0,05$. Вероятнее всего, высокие показатели индекса атерогенности связаны с повышенным уровнем ХС ЛПНП в обследуемых группах. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем общего ХС и степенью атеросклеротического поражения сосудов сердца у больных среднего возраста в группе с ИБС ($r_s = 0,5$; $p < 0,05$). В свою очередь, у пациентов пожилого возраста в группе с ИБС+ХГС данная связь имеет высокую поло-

жительную силу ($r_s = 0,6$; $p < 0,05$), тогда как у пожилых больных без сопутствующего ХГС данная связь менее выражена ($r_s = 0,35$; $p < 0,05$).

Одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза является инфаркт миокарда (рис. 2). У пациентов среднего возраста в 1-й группе (ИБС) доля больных с постинфарктным кардиосклерозом достоверно превышала аналогичный показатель 2-й группы (ИБС+ХГС) — 78,6 против 43%, $p < 0,05$

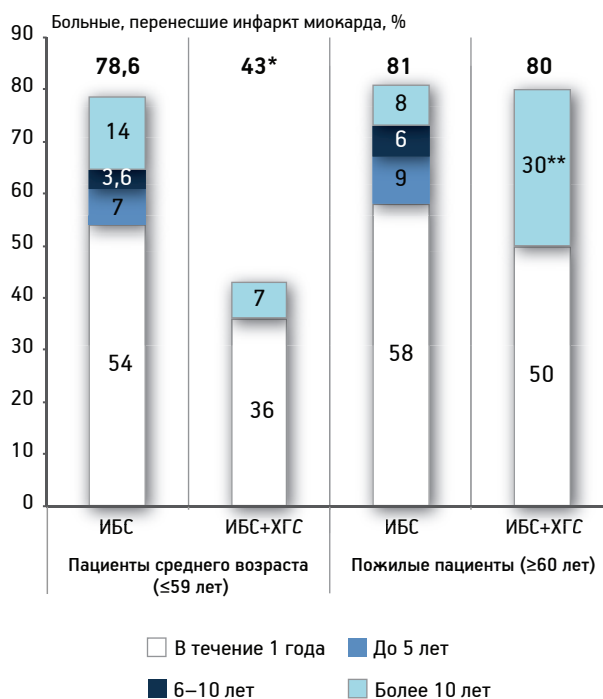


Рис. 2. Частота возникновения инфаркта миокарда у обследованных больных

(см. рис. 2). В свою очередь, при сравнении пожилых пациентов 1-й и 2-й групп отмечали практически одинаковое количество перенесенных инфарктов миокарда (80 и 81%, соответственно), имеется лишь достоверное различие количества случаев острых кардиоваскулярных катастроф у пожилых пациентов с длительностью анамнеза ИБС более 10 лет в группе ИБС (8%) по сравнению с группой ИБС+ХГС (30%, $p < 0,05$).

Анализ распространенности мультифокального атеросклероза выявил, что у пациентов с ИБС+ХГС всех возрастных категорий достоверно чаще встречается генерализованная форма атеросклероза по сравнению с больными ИБС без ХГС. Так, у пациентов среднего возраста с ИБС+ХГС мультифокальный атеросклероз отмечали в 42% против 7% у больных без сопутствующего ХГС ($p < 0,05$), у пожилых пациентов — 58 и 25%, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, при коронарографических и панангиографических исследованиях у больных ИБС+ХГС выявлено увеличение числа поражённых атеросклерозом коронарных артерий. Участие *HCV*-инфекции в процессах атерогенеза, вероятнее всего, связано с поддержанием, а в некоторой степени и активацией хронического иммунного воспаления в эндотелии коронарных сосудов.

Известно, что при *HCV*-инфекции одним из ведущих внепечёночных поражений иммунокомплексного генеза являются васкулиты разной локализации [6].

В отдельных работах упоминается об утолщении комплекса интимы-медиа сонных артерий в ассоциации с гепатитом С, данный признак служит ранним маркером атеросклероза [10]. Депозиция иммунных комплексов в стенках сосудов при активации системы комплемента, продукции цитокинов и других факторов воспаления приводит к развитию васкулита. Предполагается участие аутоантител и активированных *T*-лимфоцитов, направленных на эндотелиальные клетки, содержащие вирус гепатита С.

Анализ показателей обмена липидов свидетельствует, с одной стороны, об участии липидных структур (общий ХС, ХС ЛПНП) в процессах атерогенеза, а с другой — липидные структуры играют важную роль в морфогенезе вириона, и «сборка» *HCV* осуществляется в тесном контакте с молекулами ЛПОНП [6, 14]. На это указывает низкое содержание ХС ЛПОНП ($0,5 \pm 0,16$ ммоль/л) в крови у пожилых больных ХГС. Снижение уровня ЛПОНП у больных ХГС дру-

гие авторы [13] связывают с гиполипидемическим действием *HCV*-инфекции. В связи с этим, возникает вопрос: почему не происходит значимого снижения содержания общего ХС и ЛПНП на фоне *HCV*-инфекции?

Возникновение острых кардиоваскулярных катастроф в форме инфаркта миокарда у лиц средней возрастной группы чаще встречается у больных ИБС без ассоциации с ХГС. Анамнез ИБС в этой группе больных в большинстве случаев не превышал пяти лет, и основная часть инфарктов миокарда развивалась в первый год манифестирования коронарной болезни сердца. По-видимому, эта столь высокая доля развития инфарктов миокарда в первый год прогрессирования ИБС обусловлена, прежде всего, эндотелиальной дисфункцией, под которой подразумевается дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, протромботических и пролиферативных факторов [7, 12]. В свою очередь, *HCV*-инфекция, вероятно, инициирует мультифокальность распространения атеросклеротического процесса, тем самым снижая фокус именно коронарного атеросклероза. Не исключается участие вируса гепатита С в обмене ТГ и секреции ЛПОНП, что ведёт к развитию или усугублению жировой инфильтрации гепатоцитов, а также развитию атеросклероза [3]. В этот период происходит формирование атеросклеротической бляшки, которая ещё не успевает достичь «зрелого» состояния и легко подвергается повреждению. По мере «старения» атеросклеротической бляшки происходит её кальцификация и формирование фиброзной покрышки, укрепляющей липидное ядро и препятствующей разрыву бляшки.

Заключение

У геронтологических пациентов с ИБС прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях имеет прямую корреляционную связь с возрастом, гиперхолестеринемией. Больные среднего возраста с ИБС без сопутствующего хронического гепатита С достоверно чаще представляют повышенный риск развития инфаркта миокарда, особенно в ранние сроки (1–1,5 года) манифестации клинических проявлений ИБС. У больных ИБС с сопутствующим хроническим гепатитом С достоверно чаще выявляют распространенные атеросклеротические изменения сосудов, которые носят мультифокальный (генерализованный) характер поражения.

Литература

1. Бедельбаева Г.Г. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени (обзор литературы) // Вестн. КАЗНМУ. 2012. № 1. С. 1–5.
2. Булатова И.А., Щёколов В.В., Щёколова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // РЖГТК. 2009. Т. 49. № 3. С. 42–46.
3. Драпкина О.М., Буверова Е.Л., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. Т. 1. № 1. С. 20–26.
4. Климов А.Н., Никуличева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: ПитерПресс, 1995.
5. Руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. Т. 5. № 4.
6. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2004.
7. Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ткаченко О.В. и др. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании // Внутренняя мед. 2007. Т. 4. № 4. С. 10–15.
8. Arcari C.M., Nelson K.E., Netski D.M. et al. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 6. P. 53–56.
9. Bilora F., Campagnolo E., Rinaldi R. et al. Carotid and femoral atherosclerosis in chronic hepatitis C: a 5-year follow-up // Angiology. 2008. Vol. 59. № 6. P. 717–720.
10. Butt A.A., Xiaoqiang W., Budoff M. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 49. № 2. P. 225–232.
11. Forde K.A., Haynes K., Troxel A.B. et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. 2012. Vol. 19. № 4. P. 271–277.
12. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 16. P. 1685–1695.
13. Perlemuter J., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion : a model of viral-related steatosis // Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. J. 2002. Vol. 16. P. 185–194.
14. Scott J. The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention // J. Neural. Transm. (Suppl.). 2002. Vol. 63. P. 1–17.
15. Volzke H., Schwahn C., Wolff B. et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population // Atherosclerosis. 2004. Vol. 174. P. 99–103.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 118–123

N. I. Gulyaev, V. V. Kuznetsov, D. S. Poltareyko, I. B. Oleksyuk, A. V. Gordienko, A. V. Barsukov

CHARACTERISTIC OF ALTERATIONS OF ARTERIES
IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC HEPATITIS C

S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Acad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: nig27@mail.ru, uzlovaya85@mail.ru

The article presents an assessment of degree and type of atherosclerosis of coronary and non-coronary vessels in old patients with ischemic heart disease associated with chronic viral hepatitis C (VHC), the incidence of myocardial infarction and the possibility of participation chronic VHC in atherogenesis. Patients with ischemic heart disease have correlation of atherosclerosis of arteries with age, hypercholesterinemia. Patients without chronic VHC more often give a higher risk of myocardial infarction, especially in early period (1–1,5 years) of onset of ischemic heart disease clinical implications. Patients with ischemic heart disease associated with chronic viral hepatitis C more often have generalized alterations in vessels, multifocal type of alteration. So, participation of VHC in atherogenesis is most probably connected with maintenance of chronic immune inflammation in vascular endothelium.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, chronic viral hepatitis C

А. Н. Богданов^{1,2}, В. Н. Семелев¹, В. В. Тыренко¹, К. Л. Козлов^{1,3}

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Анемический синдром очень часто встречается в клинической практике. У пациентов пожилого и старческого возраста анемию выявляют чаще, чем в среднем в популяции. Наиболее распространенными видами анемии у лиц старших возрастных групп являются железодефицитная и B_{12} -дефицитная, анемия хронических заболеваний и анемия, обусловленная патологией почек. У 25% пожилых больных причина анемического синдрома остается неясной. Анемия приводит к снижению качества жизни, повышению заболеваемости и летальности у лиц старших возрастных групп, за исключением пациентов с анемией неясного генеза.

Ключевые слова: анемия, частота в популяции, пожилые пациенты, железо, хронические заболевания, почки, анемия неясного генеза

В соответствии с определением ВОЗ, критерием анемии является снижение концентрации гемоглобина у мужчин ниже 130 г/л, у женщин — ниже 120 г/л, при беременности — ниже 110 г/л [37, 45]. По данным ВОЗ, расчетное количество пациентов с анемией составляет 1,62 млрд человек (24,8% популяции), причем около 1 млрд приходится на железодефицитные анемию [45, 49]. Другими частыми видами являются анемия хронических заболеваний, анемия из-за патологии почек, мегалобластная и гемолитическая анемия [37, 41].

Существует много классификаций анемии, чаще всего используют патогенетическую и морфологическую.

В патогенетической классификации выделяют три вида анемии.

1. Анемия, обусловленная нарушением продукции эритроцитов:

- нарушения пролиферации и дифференциации стволовых клеток (апластическая анемия, анемия при заболеваниях почек и эндокринной системы);
- нарушения пролиферации и созревания эритроцитов (мегалобластная, железодефицитная анемия, талассемия, анемия при заболеваниях почек);

- связанная с другими механизмами (анемия хронических заболеваний, анемия из-за поражения костного мозга при гемобластозах и метастазах рака в костном мозге).

2. Анемия, связанная с увеличением деструкции эритроцитов:

- вследствие дефектов эритроцитов (мембранопатия, энзимопатия, серповидно-клеточная анемия, анемия из-за носительства нестабильных гемоглобинов, пароксизмальная ночная гемоглобинурия);
- внеклеточные дефекты (аутоиммунная гемолитическая анемия, анемия из-за механического повреждения эритроцитов или инфекции).

3. Анемия, обусловленная кровопотерей.

Наибольшее практическое значение для диагностики и дифференциальной диагностики анемии имеет морфологическая классификация, основанная на определении среднего объема эритроцита (Mean Corpuscular Volume — MCV).

В морфологической классификации выделяют три вида анемии.

1. Микроцитарная анемия ($MCV < 80$ фемтолитров):

- вследствие нарушений синтеза гема: железодефицитная анемия (большинство случаев), анемия хронических заболеваний (в ряде случаев);
- вследствие нарушений синтеза глобина: α - и β -талассемия, синдромы нестабильных гемоглобинов (E, C и др.);
- сидеробластная анемия (врожденная, приобретенная, обратимая).

2. Нормоцитарная анемия ($MCV = 80–100$ фемтолитров):

- из-за острой кровопотери;
- анемия хронических заболеваний (большинство случаев);
- апластическая анемия;
- гемолитическая анемия;

- анемия, обусловленная поражением костного мозга;
- анемия при заболеваниях эндокринной системы, печени и почек.

3. *Макроцитарная анемия (MCV > 100 фемтолитров):*

- мегалобластная (B_{12} -дефицитная и фолиево-дефицитная);
- немегалобластная (при гипотиреозе, алкоголизме, заболеваниях печени, приеме медикаментов, ингибирующих синтез ДНК).

Для каждого морфологического вида анемии разработаны подробные дифференциально-диагностические алгоритмы.

Структура пациентов с анемическим синдромом зависит от географической широты и экономического уровня региона. Наиболее частой формой повсеместно является железодефицитная анемия. Последующие места в развитых странах с умеренным климатом занимает анемия хронических заболеваний и анемия, обусловленная патологией почек, в Южной Европе — талассемия [49]. В азиатских и африканских странах третьего мира широко распространена наследственная гемолитическая анемия (талассемия и гемоглобинопатия), а также анемия, обусловленная малярией, шистозоматозом, анкилостоматозом и другими тропическими инфекциями [45].

У женщин детородного возраста и детей чаще всего выявляют железодефицитную анемию. Большое внимание в последние годы уделяют анемии у лиц пожилого и старческого возраста [1, 13, 20, 28, 35, 37].

Особенности анемии у больных пожилого и старческого возраста

В настоящее время в мире проживает около 500 млн человек старше 65 лет (7% популяции), к 2030 г. их количество превысит 1 млрд (12% населения), к 2050 г. — 2 млрд [35]. Анемический синдром имеется более чем у 10% лиц старше 65 лет. В возрасте старше 85 лет анемию выявляют у каждого четвертого мужчины и каждой пятой женщины. Частота анемического синдрома у больных пожилого и старческого возраста в стационарах достигает 40%, у пациентов домов престарелых — 50–65% [20, 35, 37].

Распространенность и структура анемии в пожилом и старческом возрасте имеет расовые различия: в США у пожилых европеоидов анемию выявляют в 3 раза реже, чем у афроамериканцев, что

обусловлено различной частотой наследственной гемолитической анемии, прежде всего α -талассемии и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [35, 38].

Основными причинами анемии у пациентов старше 65 лет являются алиментарный дефицит железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты ($1/3$ случаев), хронические заболевания и патология почек ($1/3$ больных), у $1/3$ пациентов генез анемии остается неясным [5, 24]. При исключении онкогематологических заболеваний, прежде всего миелодиспластического синдрома, количество пожилых больных с анемией неясной этиологии составляет около 25% [13, 35].

Причины высокой частоты анемии у пациентов старших возрастных групп разнообразны. Старение организма сопровождается снижением способности кроветворных стволовых клеток к самоподдержанию и дифференциации в зрелые клетки [12, 15]. Это обусловлено накоплением повреждений ДНК, укорочением теломер в связи со снижением активности теломераз и приводит к нарушениям функции кроветворных стволовых клеток, миелоидных и лимфоидных клеток-предшественниц [14, 21, 51]. В результате, увеличивается частота цитопении и риск развития миелодиспластического синдрома, одним из проявлений которого является упорная анемия [29, 30].

С возрастом уменьшается ответ эритроидных клеток на эритропоэтин, поэтому его уровень в норме увеличивается. С другой стороны, на фоне различной соматической патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, распространенный атеросклероз) наблюдают снижение клубочковой фильтрации и концентрации эритропоэтина [34]. Таким образом, у пациентов преклонного возраста развивается как абсолютный, так и относительный дефицит эритропоэтина, что имеет важное значение в генезе анемического синдрома [4, 23].

Нарушения гормональной регуляции (при старении снижается уровень андрогенов, которые являются промоутером эритропоэза у мужчин и женщин, нередко выявляется гипотиреоз) и ожирение также способствуют развитию анемии в старших возрастных группах [9, 10, 26, 36].

Многочисленные медикаменты, которые принимают пожилые больные (прежде всего, цитостатические и противовирусные препараты), и алкоголь обладают прямым токсическим воздействием на костный мозг и вносят существенный вклад в развитие анемии [35].

В связи с гипоксией тканей на фоне многочисленных соматических заболеваний, у пациентов старших возрастных групп для удовлетворительно-го состояния оптимальная концентрация гемоглобина должна быть выше, чем у более молодых лиц. При содержании гемоглобина у пожилых мужчин выше 140 г/л и у пожилых женщин — выше 130 г/л соматические и когнитивные нарушения возникают достоверно реже, чем при уровне гемоглобина, соответственно, более 130 г/л и 120 г/л [38].

Более чем у 90 % пожилых лиц выявляют анемию легкой степени [43]. Тем не менее, развитие анемии сопровождается снижением качества жизни, повышением заболеваемости и достоверно увеличивает летальность пациентов пожилого и старческого возраста [16, 18, 39, 44].

Железодефицитная анемия (ЖДА) в структуре анемического синдрома у пожилых пациентов составляет около 15 %, что существенно ниже, нежели в более молодом возрасте [31]. Сидеропенический синдром (ломкость ногтей, выпадение волос, извращения вкуса, ангулярный стоматит) для больных старших возрастных групп нехарактерен, чаще заболевание манифестирует общей слабостью, сердечной недостаточностью и когнитивными нарушениями [1, 42].

В анализе крови выявляют микроцитарную, реже — нормоцитарную анемию (при коротком анамнезе или сочетании ЖДА с B_{12} -дефицитной анемией), гипохромию и микроцитоз эритроцитов. При постгеморрагическом характере анемии часто имеются умеренный ретикулоцитоз и тромбоцитоз. Наилучшим показателем дефицита железа и дифференциально-диагностическим тестом на анемию хронических заболеваний, при которой также может наблюдаться снижение концентрации сывороточного железа, является содержание ферритина. При ЖДА его уровень всегда снижен, при анемии хронических заболеваний — в норме или повышен [1, 2].

Основной причиной ЖДА у пожилых больных являются оккультные кровопотери из ЖКТ вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний (язвенная болезнь, геморрой, сосудистые мальформации, дивертикулез, болезнь Крона) и приема медикаментов (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты).

Физиологическим ответом на кровопотерю является увеличение абсорбции железа в 2–3 раза, однако ежедневная потеря более 5 мл крови, не сопровождающаяся изменениями окраски кала, при-

водит к постепенному развитию анемии [31]. Для верификации источника кровопотери показаны эндоскопические исследования (фиброгастроскопия, фиброколоноскопия). Нередко ЖДА развивается при снижении поступления железа — при дефиците питания и мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ и после хирургических вмешательств на желудке и кишечнике [11].

Методом выбора при лечении ЖДА являются препараты железа для приема внутрь (Феррум-лек, Фенюльс, Мальтофер и др.) в дозе 150–200 мг/сут. При отсутствии продолжающейся кровопотери нормальная концентрация гемоглобина достигается не позднее, чем через 2–3 мес [1, 3, 31]. Самочувствие пациентов обычно улучшается значительно раньше (через 2–3 нед) даже при отсутствии значимого увеличения концентрации гемоглобина. После нормализации уровня гемоглобина в течение 3 мес проводят поддерживающую терапию в дозе 100 мг/сут. При рецидиве ЖДА курс лечения препаратами железа может быть проведен повторно (если невозможно хирургическое устранение источника кровопотери).

При необходимости быстрого восполнения дефицита железа, противопоказаниях к пероральным препаратам (энтерит, операции на ЖКТ) или отсутствии их эффекта показаны препараты железа внутривенно (Венофер, Феринжент, Космофер, Мальтофер). Вопрос о целесообразности трансфузий эритроцитарной массы решается индивидуально при оценке выраженности гипоксии и риска развития или увеличения левожелудочковой недостаточности [3].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) возникает на фоне воспалительных и опухолевых заболеваний, а также при патологии почек. Этот вид анемии выделен во 2-й половине XX в. и в настоящее время по частоте занимает второе место в структуре анемии в странах Центральной и Северной Европы и России [2, 4, 46].

Патогенез АХЗ сложен и обусловлен воздействием медиаторов воспаления на продукцию эритропоэтина и мобилизацию запасов железа из депо [27, 46]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, прежде всего *TNF*, *IL-1* и *IL-6*, у пациентов с хроническими заболеваниями ингибирует продукцию эритропоэтина и уменьшает чувствительность эритроидных клеток к нему, что является одним из ведущих элементов патогенеза АХЗ. Это особенно важно для пациентов старших возрастных групп, которые в большей степени реагируют на гипоксию почек [41].

Нарушение мобилизации железа из депо — второй фактор, имеющий значение в развитии АХЗ. При этом виде анемии отмечено снижение содержания сывороточного железа в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией ферритина и достаточном запасе железа в макрофагах костного мозга. Нарушения метаболизма железа обусловлены увеличением содержания гепсидина — пептидного гормона, который продуцируется в печени и является главным регулятором обмена железа в организме [2, 6, 19, 47]. Повышение уровня С-РБ и провоспалительных цитокинов, особенно IL-6, коррелирует с повышением уровня гепсидина и снижением содержания гемоглобина, прежде всего у пациентов пожилого и старческого возраста [41, 47]. При оценке динамики большого спектра цитокинов лишь для IL-6 выявлена достоверная негативная корреляция с уровнем гемоглобина, поэтому IL-6 считают «геронтологическим цитокином» и причиной анемического синдрома при АХЗ, заболеваниях почек и солидных опухолях [24].

В анализе крови при АХЗ выявляют нормоцитарную (50 % случаев) или микроцитарную (у 50 % пациентов) анемию. У половины больных возможно снижение концентрации сывороточного железа, однако содержание ферритина, в отличие от ЖДА, в норме или повышено. Это обусловлено тем, что ферритин относится к белкам острой фазы, поэтому его содержание увеличивается при любом воспалительном процессе [46].

При сочетании ЖДА и АХЗ у одного пациента, когда значимость определения сывороточного железа и ферритина резко нивелируется, проводят новые диагностические тесты — определение растворимых рецепторов трансферрина и уровня гемоглобина в ретикулоцитах [11].

Лечение АХЗ направлено, прежде всего, на причину развития анемического синдрома (купирование инфекционного или иммунного воспаления). Применение препаратов железа бесполезно, а при длительном парентеральном введении оно может приводить к развитию гемосидероза. При дефиците эндогенного эритропоэтина показано назначение его препаратов, однако общепринятые рекомендации отсутствуют.

Мегалобластная анемия (B_{12} -дефицитная и фолиево-дефицитная). Макроцитарная анемия не всегда является мегалобластной. Макроцитоз в сочетании с анемией или без анемии встречается при применении некоторых медикаментов (цитостатики, антиконвульсанты, противовирусные препараты), заболеваниях системы крови (миело-

диспластический синдром, лейкоз, апластическая анемия), алкоголизме, заболеваниях печени, гипотиреозе [8]. Немегалобластический макроцитоз характерен, прежде всего, для алкоголизма (в сочетании с поражением печени или без него), причинами макроцитоза могут быть прямое токсическое воздействие алкоголя на костный мозг, сопутствующее заболевание печени и дефицит фолатов [8].

Алгоритм обследования для верификации причины макроцитоза включает: 1) анализ мазка периферической крови (анизоцитоз, пойкилоцитоз, признаки дисплазии); 2) подсчет количества ретикулоцитов (исключить гемолиз и кровотечение); 3) анализ мазка костного мозга (мегалобластная анемия, лейкоз, миелодиспластический синдром); 4) определение содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке, фолатов в эритроцитах [3, 8].

B_{12} -дефицитная анемия среди мегалобластной анемии встречается значительно чаще фолиево-дефицитной, особенно в старших возрастных группах. B_{12} -дефицитная анемия — один из наиболее частых видов анемии у пациентов пожилого и старческого возраста [1, 32]. Основной причиной является мальабсорбция, обусловленная заболеваниями ЖКТ, резекцией желудка или гастрэктомией, вегетарианством (в том числе связанным с низким жизненным уровнем).

В клинической картине у пожилых больных с B_{12} -дефицитной анемией преобладают проявления анемического синдрома, значительно реже имеются признаки глоссита (воспаление языка) и поражения нервной системы — нарушения чувствительности, которые пациенты обычно описывают как «хождение по мягкому ковру» [1]. На ранней стадии заболевания при незначительном снижении концентрации гемоглобина и витамина B_{12} в клинической картине могут преобладать когнитивные нарушения, которые нивелируются при назначении препаратов витамина B_{12} [17, 22, 36]. В связи с относительно медленным развитием заболевания, пациенты нередко обращаются к врачу с крайне тяжелой степенью анемии: при уровне гемоглобина менее 30–40 г/л и количестве эритроцитов менее $1-1,5 \cdot 10^{12}/л$.

В анализе крови выявляют макроцитарную анемию ($MCV > 100$, часто — 120 фемтолитров) при отсутствии или резком снижении количества ретикулоцитов, весьма характерны лейкопения ($3,0 \cdot 10^9/л$ и ниже) и тромбоцитопения ($100 \cdot 10^9/л$ и ниже) при отсутствии увеличения частоты инфекционных и геморрагических осложнений. При

просмотре мазка периферической крови выявляют макроцитоз, гиперхромия, часто — мегалоциты, а также гигантские нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами («сдвиг лейкоцитарной формулы вправо»). Диагноз подтверждается при обнаружении низкой концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови и/или мегалобластического эритропоэза при анализе миелограммы [3, 8]. Обязательно проведение фиброгастроскопии (подтверждение атрофического гастрита, исключение опухоли желудка как причины анемии), при подозрении на фуникулярный миелоз — осмотр невропатолога.

У пожилых больных анемия нередко носит смешанный характер. Чаще всего имеется сочетание ЖДА и B_{12} -дефицитной анемии, особенно после резекции желудка и гастрэктомии. Необходимо обращать внимание на признаки, позволяющие думать об обеих формах анемии: микроцитарная анемия и атрофический гастрит, нормоцитарная анемия при симптомах дефицита железа и т. д. Диагноз уточняют после исследования концентрации сывороточного железа, ферритина и витамина B_{12} .

Лечение B_{12} -дефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста не имеет различий с пациентами более молодого возраста — назначают препараты витамина B_{12} в дозе 400–500 мкг/сут (при фуникулярном миелозе — 1000 мкг/сут). Через 4–8 дней обычно повышается количество ретикулоцитов до 200–300‰ («ретикулоцитарный криз», который может быть кратковременным). Если в течение 1,5–2 мес лечения нормализации концентрации гемоглобина не происходит, необходимо повторное обследование для верификации диагноза [3].

При успешном лечении необходимо пожизненное лечение витамином B_{12} (ежемесячное введение 200–400 мкг либо два курса в год по 5–6 введений в той же дозе) и ежегодное проведение контрольной фиброгастроскопии.

Фолиево-дефицитная анемия у пациентов пожилого и старческого возраста как самостоятельное заболевание возникает крайне редко. Чаще выявляют относительный дефицит фолатов при аутоиммунной гемолитической анемии или на фоне цитостатической терапии [1]. Клинико-лабораторные данные у больных фолиево-дефицитной анемией практически идентичны и при дефиците витамина B_{12} (отсутствуют признаки глоссита и фуникулярный миелоз, однако эти проявления редко встречаются и у пациентов с B_{12} -дефицитной анемией).

Следует подчеркнуть важность дифференцированного лечения B_{12} -дефицитной и фолиево-дефицитной анемии: пациентам с дефицитом витамина B_{12} в связи с возможностью усугубления неврологической симптоматики препараты фолиевой кислоты назначать не следует [1].

Гемолитическая анемия (ГА) вызывается повышенным разрушением эритроцитов в связи с уменьшением длительности их жизни. Выделяют два основных вида ГА: 1) наследственная (обусловлена нарушением структуры мембраны эритроцита, активности ферментов эритроцитов, структуры или синтеза гемоглобина); 2) приобретенная, связанная с иммунными, механическими, химическими и паразитарными повреждениями клеток [1].

Наследственная ГА практически всегда встречается у пожилых лиц азиатского и африканского происхождения, но не у европеоидов. Наибольшее значение имеет аутоиммунная ГА (АИГА), связанная с образованием аутоантител к эритроцитам. Частота АИГА в популяции составляет 1:40000–1:80000, женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Выделяют первичную и вторичную АИГА. Более чем у половины пожилых пациентов развивается первичная АИГА, основной причиной вторичной АИГА являются лимфомы (прежде всего, хронический лимфолейкоз), реже — солидные опухоли, заболевания соединительной ткани. В большинстве случаев (85 %) АИГА вызывается тепловыми антителами [1, 50].

Клинические симптомы АИГА включают анемию, иктеричность склер (реже кожи), умеренную спленомегалию. При выраженной спленомегалии следует думать о вторичной анемии на фоне хронического лимфолейкоза или лимфомы селезенки [1, 50]. При внутрисосудистом гемолизе моча приобретает темно-бурюю или черную окраску.

В клиническом анализе крови выявляют нормохромную анемию различной степени с нормоцитозом и высоким ретикулоцитозом, в ряде случаев — анемию в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера—Ивенса). Для гемолитического криза характерны нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение количества нормоцитов в периферической крови. При биохимическом исследовании обнаруживают гипербилирубинемия за счет непрямой фракции и повышение концентрации лактатдегидрогеназы. Характерно наличие антител к эритроцитам, однако их отсутствие не исключает диагноза АИГА. При пункции костного мозга выявляют гиперплазию эритроидного ростка, при вторичной анемии на фоне лимфо-

мы — увеличение количества лимфоидных клеток, часто атипичных [1].

Стандарт первой линии терапии АИГА — пероральные глюкокортикостероиды в начальной дозе 1 мг/кг в сут, причем у пожилых пациентов эффект достигается обычно при дозе преднизолона не более 60 мг/сут. При гемолитическом кризе возможна пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,5–1 г/сут внутривенно в течение 3–5 дней [3, 50]. При улучшении (нормализация уровня гемоглобина, резкое уменьшение ретикулоцитоза) начинают постепенное уменьшение дозы стероидов, полная отмена возможна не ранее 3–4 мес терапии.

При рецидиве АИГА эффективность глюкокортикостероидов не уменьшается, однако резко увеличивается количество побочных эффектов (инфекционные осложнения, стероидный сахарный

диабет, остеопороз с патологическими переломами). В этой связи предпочтительно использование второй линии терапии, когда больным пожилого и старческого возраста назначают иммуносупрессивные и цитостатические препараты, прежде всего азатиоприн и циклофосфан. Значительно реже используют циклоспорин (в связи с нефрологической токсичностью), моноклональные антитела (ритуксимаб), иммуноглобулин и спленэктомия.

Апластическая анемия (АА) является редким заболеванием в любых возрастных группах: 1–3 случая на 1 млн населения в год, а у пожилых пациентов возникает еще реже [1]. Подозрение на АА обычно вызывает выявленная у пожилого пациента выраженная анемия в сочетании с лейко/нейтропенией и тромбоцитопенией. В этой ситуации необходимо провести дифференциальную диагностику с острым лейкозом, миелодиспла-

Обследование при анемии неясного генеза (АНГ) [7, 40]

Диагноз	Критерии диагностики	Комментарии
B_{12} -дефицитная анемия	Концентрация витамина B_{12} ниже 200 мкг/л	Диагноз исключается при отсутствии нормализации гемоглобина через 3 мес лечения витамином B_{12}
Фолиево-дефицитная анемия	Фолаты в норме или снижены	Диагноз исключается при отсутствии нормализации уровня гемоглобина через 3 мес лечения фолиевой кислотой
Железодефицитная анемия	Ферритин ниже 50 мкг/л	Диагноз исключается при отсутствии нормализации уровня гемоглобина через 3 мес лечения препаратами железа, отсутствии кровотечения, инфекции <i>H. pylori</i> и заболевания кишечника
Гипертиреоз и гипотиреоз	Снижение или повышение ТТГ	Отсутствует единое мнение о нормальном уровне ТТГ в пожилом и старческом возрасте
Анемия хронических заболеваний (АХЗ)	Наличие аутоиммунных заболеваний (АИЗ) и документированных инфекций	Отсутствие диагноза АИЗ (ревматических, воспалительных болезней кишечника) и документированных инфекций (ВИЧ, гепатит) вызывает сомнения в диагнозе АХЗ. Снижение уровня железа, повышение С-РБ и СОЭ возможны как при АХЗ, так и при АНГ
Плазмоклеточные опухоли	Моноклональный белок	При уровне моноклонального белка менее 10 г/л, отсутствии очагов костной деструкции, нормальной концентрации кальция и количестве плазмоцитов в костном мозге <5% следует искать другую причину анемии
Патология почек	Клубочковая фильтрация <30 мг/мин	Возможно также при клубочковой фильтрации <60>30 мл/мин
Миелодиспластический синдром	Критерии ВОЗ	Стернальная пункция показана при $MCV > 100$ фемтолитров, количестве тромбоцитов $< 120 \cdot 10^9/л$, нейтрофилов $< 1,2 \cdot 10^9/л$, патологии в мазке крови, предшествующей лучевой и химиотерапии
Талассемия	Гипохромная анемия, соответствующая раса, повышение железа и гемоглобина $A_2 (> 3-5 \%)$	При наличии в отдельных анализах крови колебаний уровня гемоглобина > 15 г/л, следует искать другую причину анемии
Андрогенная депривация	Гормональная терапия в течение последнего года	—
Алкоголь	Прием более 3–4 доз алкоголя в день	Алкоголь может вызывать развитие анемии разными механизмами (пищевой дефицит, дефицит железа, кровотечение, прямое повреждение костного мозга)

стическим синдромом и B_{12} -дефицитной анемией. Следует иметь в виду возможность других причин панцитопении: 1) злокачественные опухоли (другие лейкозы и лимфомы, метастазы солидных опухолей в костном мозге); 2) неопухольевые заболевания системы крови (парциальная красноклеточная аплазия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия); 3) прочие заболевания (системная красная волчанка, синдром Фелти, хронический гепатит, милиарный туберкулез). Основными методами для уточнения диагноза являются трепанобиопсия костного мозга и стерильная пункция.

Для лечения АА у пожилых больных применяют иммуносупрессивную терапию (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин), однако прогноз значительно хуже, нежели у молодых пациентов, что обусловлено гематологической и негематологической токсичностью препаратов [1].

Анмию неясного генеза (АНГ) выявляют у 25 % пожилых пациентов после полноценного обследования [35, 37]. Эта анемия характеризуется умеренным снижением гемоглобина, нормальными параметрами обмена железа и является «диагнозом исключения». Критерии диагностики и объем обследования при АНГ у пожилых пациентов представлены в *таблице*.

В патогенезе АНГ имеют значение факторы, способствующие развитию анемии у пожилых лиц, — изменения кроветворных стволовых клеток, нарушения гормональной регуляции и функции почек. Часто при АНГ выявляют умеренное повышение концентрации С-РБ и снижение МСV. Необходимость выделения АНГ подтверждается и тем, что (в отличие от других видов анемии) выживаемость этих пациентов такая же, как у лиц без анемического синдрома [25, 33, 48].

Таким образом, частота анемии в старших возрастных группах выше, чем у более молодых лиц, и сравнима с частотой анемии у детей и женщин детородного возраста. Наиболее распространенными видами анемии являются железодефицитные, B_{12} -дефицитные, анемия хронических заболеваний и анемия, обусловленная патологией почек. У 25 % пациентов причина анемии остается неясной. Независимо от причины, анемический синдром приводит к снижению качества жизни, повышению заболеваемости и летальности у лиц пожилого и старческого возраста, за исключением пациентов с анемией неясного генеза.

Литература

1. *Гериатрическая гематология*. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / Под ред. Л. Д. Гриншпун, А. В. Пивника. М.: Медиум, 2012. Т. 2. С. 407–452.
2. Павлов А. Д., Морщакова У. Ф., Румянцев Ф. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: Рук. для практикующих врачей* / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009. С. 503–561.
4. Adamson J. W. Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: the many faces of inflammation // *Adv. Chronic Kidn. Dis.* 2009. Vol. 16. P. 76–82.
5. Andres E., Federici L., Serraj K., Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients // *Europ. J. Int. Med.* 2008. Vol. 19. P. 488–493.
6. Angelo G. D. Role of hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // *Blood Res.* 2013. Vol. 48. № 1. P. 10–15.
7. Artz A. S., Thirman M. J. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic // *J. Geront.* 2011. Vol. 66. P. 925–932.
8. Aslinia F., Mazza J. J., Yale S. H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis // *Clin. Med. Res.* 2006. Vol. № 3. P. 236–241.
9. Ausk K. J., Ioannou G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study // *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16. P. 2356–2361.
10. Bayne S., Jones M. E., Li H., Liu J. P. Potential roles for estrogen in regulation of telomerase activity in aging // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 114. P. 48–55.
11. Bayraktar U. D., Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases // *Wld J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 2720–2725.
12. Beerman I., Bhattacharya D., Zandi S. et al. Functionally distinct hematopoietic stem cells modulate hematopoietic lineage potential during aging by a mechanism of clonal expansion // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. P. 5465–5470.
13. Bross M. N., Soch K., Smith-Knuppel T. Anemia in older persons // *Amer. Fam. Physician.* 2010. Vol. 82. № 5. P. 480–487.
14. Calado R. T., Young N. S. Telomere diseases // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2353–2365.
15. Chambers S. M., Goodell M. A. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential // *Stem Cell Rev.* 2007. Vol. 3. P. 201–211.
16. Culleton B. F., Manns B. J., Zhang J. et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3841–3846.
17. Dangour A. D., Allen E., Clarke R. A randomised controlled trial investigating the effect of vitamin B12 supplementation on neurological function in healthy older people: the Older People and Enhanced Neurological function (OPEN) study protocol // *Nutr. J.* 2011. Vol. 10. P. 22.
18. Denny S. D., Kuchibhatla M. N., Cohen H. J. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly // *Amer. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 327–334.
19. Den Elzen W. P. J., De Craen A. J., Wiegerinck E. T. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study // *Haematologica.* 2013. Vol. 98. № 3. P. 448–454.
20. Den Elzen W. P. J., Gussekloo J. Anaemia in older person // *Netherlands J. Med.* 2011. Vol. 69. № 6. P. 260–267.
21. Den Elzen W. P. J., Martin-Ruiz C., Von Zglinicki T. Telomere length and anaemia in old age: results from the Newcastle 85-plus Study and the Leiden 85-plus Study // *Age Ageing.* 2011. Vol. 40. № 4. P. 494–500.
22. Den Elzen W. P. J., Van der Weele G. M., Gussekloo J. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review // *BioMedCentral Geriat.* 2010. Vol. 10. P. 42.

23. Ershler W.B., Sheng S., McKelvey J. et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 1360–1365.
24. Ferrucci L., Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer // *Semin. Hematol.* 2008. Vol. 45. № 4. P. 242–249.
25. Ferrucci L., Guralnik J.M., Longo D.L. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers // *Brit. J. Haematol.* 2007. Vol. 136. № 6. P. 844–855.
26. Ferrucci L., Maggio M., Longo D.L. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women // *Arch. Int. Med.* 2006. Vol. 166. № 13. P. 1380–1388.
27. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation // *Semin. Hematol.* 2009. Vol. 46. P. 387–393.
28. Gaskell H., Derry S., McQuay H.M. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review // *BioMedCentral Geriat.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 54–64.
29. Gazit R., Weissman I.L., Rossi D.J. Hematopoietic stem cells and the aging hematopoietic system // *Semin. Hematol.* 2008. Vol. 45. P. 218–224.
30. Greenberg P.L., Young N.S., Gattermann N. Myelodysplastic syndromes // In: *Hematology: American Society of Hematology Educational Program*, 2002. P. 136–161.
31. Johnson-Wimbley T.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century // *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011. Vol. 4. № 3. P. 177–184.
32. Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view // *Wld J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 5121–5128.
33. Lee P., Gelbart T., Waalen J., Beutler E. The anemia of ageing is not associated with increased plasma hepcidin levels // *Blood Cells Molec. Dis.* 2008. Vol. 41. P. 252–254.
34. Lippi G., Franchini M., Guidi G.C. Determinants of anaemia in the very elderly: a major contribution from impaired renal function? // *Blood Transf.* 2010. Vol. 8. № 1. P. 44–48.
35. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly // *Brit. J. Haematol.* 2012. Vol. 156. № 2. P. 173–185.
36. Morris M.S., Jacques P.F., Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older americans in the age of folic acid fortification // *Amer. J. clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 193–200.
37. Patel K. V. Epidemiology of anemia in older adults // *Semin. Hematol.* 2008. Vol. 45. № 4. P. 210–217.
38. Patel K.V., Longo D.L., Guralnik J.M. Hemoglobin concentration and the risk of death in older adults: differences by race/ethnicity in the NHANES III Follow-up // *Brit. J. Haematol.* 2009. Vol. 145. № 4. P. 514–523.
39. Penninx B.W., Pahor M., Woodman R.C., Guralnik J.M. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization // *J. Geront.* 2006. Vol. 61. P. 474–479.
40. Price E.A., Mehra R., Holmes T.H., Schrier S.L. Anemia in older persons: etiology and evaluation // *Blood Cells Molec. Dis.* 2011. Vol. 46. P. 159–165.
41. Roy C.N. Anemia of inflammation // In: *Hematology: American Society of Hematology Educational Program*, 2010. P. 276–280.
42. Roy C.N. Anemia in frailty // *Clin. Geriat. Med.* 2011. Vol. 27. P. 670–678.
43. Tettamanti M., Lucca U., Gandini F. et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the «Health and Anemia» population-based study // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. P. 1849–1856.
44. Thein M., Ershler W.B., Artz A.S. et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia // *Medicine (Baltimore).* 2009. Vol. 88. P. 107–114.
45. Tolentino K., Friedman J.F. An update on anemia in less developed countries // *Brit. J. Haematol.* 2012. Vol. 156. № 2. P. 173–185.
46. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1011–1023.
47. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response // *Ann. Rev. Nutr.* 2010. Vol. 30. P. 105–122.
48. Willems J.M., Den Elzen W.P.J., Vlasveld L.T. et al. No increased mortality risk in older persons with unexplained anaemia // *Age Ageing.* 2012. Vol. 41. № 4. P. 501–506.
49. *Worldwide prevalence of anaemia: WHO global database on anaemia* / Ed. by B. de Benoist et al. WHO, 2008.
50. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia — a practical guide to cope with diagnostic and therapeutic challenge // *Netherlands J. Med.* 2011. Vol. 69. № 4. P. 177–184.
51. Young N.S. Telomere biology and telomere diseases: implications for practice and research // In: *Hematology: American Society of Hematology Educational Program*, 2010. P. 30–35.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 124–131

A.N. Bogdanov^{1,2}, V.N. Semelev¹, V.V. Tyrenko¹, K.L. Kozlov^{1,3}

ANEMIC SYNDROME AND ITS SPECIFICS IN SENIOR PATIENTS

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru; ² Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110

Clinical practice confirms high frequency of anemic syndrome. Anemia is diagnosed more often in senior patients than on the average. The most prevalent type of anemia in senior groups are iron deficiency anemia and B_{12} -deficiency anemia, anemia of chronic diseases and anemia caused by kidney diseases. The cause of anemic syndrome in 25% of senior patients remains unclear. Anemia leads to impairment of life quality, increased morbidity and mortality in senior people except for patients with anemia of unknown origin.

Key words: anemia, frequency in the population, senior patients, iron, chronic diseases, kidney, anemia of unknown origin

К. А. Овсянников¹, Е. А. Веретёнко², А. К. Иорданишвили³

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТАТОКИНЕТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 190013 Санкт-Петербург, Загородный пр., 47; e-mail: mdgrey@bk.ru

Исследовано функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела позвоночника у 37 больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией. Для компьютерной стабилometrics применяли компьютерный стабилоанализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01–2» производства ОКБ «Ритм» (Таганрог). Согласно данным исследования, ортопедическое стоматологическое лечение приводит к улучшению функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией.

Ключевые слова: полное отсутствие зубов, компьютерная стабилometrics, статокинетическая система, шейный отдел позвоночника

Известно, что условия поддержания вертикальной позы человека отличаются особой сложностью — малой площадью опорной поверхности, большим числом шарнирных суставных соединений. Для поддержания вертикального положения тела статокинетическая система использует информацию, поступающую от проприоцептивных, тактильных, вестибулярных и визуальных рецепторов [1, 3]. Помимо зрения, опорно-двигательного и вестибулярного аппаратов, зубочелюстной аппарат играет важную роль в поддержании равновесия [4]. Функциональные изменения, связанные с утратой зубов, могут затрагивать не только жевательные мышцы, но и мышцы головы, шеи и позвоночника [2, 5]. Отмечено, что утрата зубов является фактором риска для возникновения постуральной нестабильности, особенно у людей пожилого возраста [6].

Компьютерная стабилometrics является методом исследования функции равновесия человека и позволяет оценить функциональное состояние статокинетической системы. Метод основан на

регистрации вклада опорно-двигательного аппарата, проприоцептивной чувствительности височно-нижнечелюстного сустава, жевательных мышц, сухожилий челюстно-лицевой области в регуляцию функции равновесия.

Цель исследования — оценка функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника у больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией.

Материалы и методы

Обследованы 37 пожилых пациентов 60–75 лет с полным отсутствием зубов (18 больных — с остеохондрозом шейного отдела позвоночника; 7 — с постинсультными гемипарезами; 5 — с периферической вестибулярной дисфункцией; 7 — с центральной вестибулярной дисфункцией).

Критериями включения больных в исследование являлись: способность самостоятельно (без опоры) поддерживать вертикальную позу и передвигаться, сохраняя равновесие в течение, по крайней мере, 10 мин; отсутствие выраженных нарушений со стороны высших психических функций.

Критериями исключения служили заболевания слизистой оболочки полости рта, включая парестезии.

Клиническое обследование и компьютерную стабилometrics проводили до начала ортопедического стоматологического лечения и через 3 мес после его завершения. Для компьютерной стабилometrics применяли компьютерный стабилоанализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01–2» производства ОКБ «Ритм» (Таганрог) и соответствующую программу для расчёта показателей стабилometricsкого исследова-

дования. При выполнении последнего соблюдали следующие основные условия: отсутствие внешних посторонних воздействий на пациента, стандартизация условий проведения исследования, соблюдение естественности вертикальной позы обследуемого. Перед исследованием пациента инструктировали, как он должен вести себя при выполнении стабилметрических тестов. Стабилометрию проводили в тихой комнате, уровень шума в которой не превышал 40 дБ. Особое внимание уделялось отсутствию направленного шума, так как он создает условия для слуховой ориентации человека в пространстве. Для исключения зрительной ориентации использовали ширму из ткани однотонной окраски, располагавшуюся полукругом вокруг стабиллоплатформы, высотой, превышающей рост человека. Для отвлечения внимания пациента от процедуры обследования использовали звуковые феномены. Все пробы, кроме первой, проводили с закрытыми глазами для исключения влияния зрения на функциональное состояние статокинетической системы. При установке обследуемого на стабилметрическую платформу использовали европейский вариант расположения стоп пациента (носки разведены на угол в 30°).

При обследовании использовали стабилметрические пробы, позволяющие оценить функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела позвоночника.

1. *Проба с открытыми глазами.* Обследуемого пациента устанавливали на стабилметрическую платформу. Глаза открыты, обследуемый смотрит прямо перед собой. Проба отражает совокупность и координированность всех систем, определяющих функцию равновесия.

Все последующие пробы (№ 2–8) проводили с закрытыми глазами.

2. *Проба с закрытыми глазами.* Положение обследуемого на платформе аналогично предыдущему. Данная проба позволяет оценить влияние зрительного анализатора на функцию равновесия.

3. *Проба с поворотом глаз вправо.* Положение обследуемого на платформе аналогично предыдущему. Обследуемый смотрит вправо, не открывая глаз. Проба позволяет оценить влияние рецепторных полей мышц, приводящих и отводящих глазное яблоко.

4. *Проба с поворотом глаз влево.* Положение обследуемого на платформе аналогично предыдущему. Обследуемый смотрит влево, не открывая глаз. Проба позволяет оценить влияние рецептор-

ных полей мышц, приводящих и отводящих глазное яблоко.

5. *Проба с поворотом головы вправо.* Положение обследуемого на платформе аналогично предыдущему. Обследуемый поворачивает голову вправо, глаза закрыты. Данная проба позволяет оценить состояние мышц шеи, нарушение мышечного тонуса и влияние этих факторов на функцию равновесия.

6. *Проба с поворотом головы влево.* Положение обследуемого на платформе аналогично предыдущему. Обследуемый поворачивает голову влево, глаза закрыты. Данная проба позволяет оценить состояние мышц шеи, нарушение мышечного тонуса и влияние этих факторов на функцию равновесия.

7. *Проба с поворотом туловища вправо.* Обследуемый, находящийся на стабиллоплатформе, поворачивает вправо верхнюю часть туловища, не поворачивая при этом таз. Глаза закрыты. Проба характеризует состояние мышц спины, тазобедренных и коленных суставов, а также вклад импульсации с этих зон в общее состояние функции равновесия.

8. *Проба с поворотом туловища влево.* Обследуемый, находящийся на стабиллоплатформе, поворачивает влево верхнюю часть туловища, не поворачивая при этом таз. Глаза закрыты. Проба характеризует состояние мышц спины, тазобедренных и коленных суставов, а также вклад импульсации с этих зон в общее состояние функции равновесия.

Был проведен анализ двух стабилметрических показателей — площади эллипса статокинезограммы и качества функции равновесия (КФР). Применена балльная шкала оценки изменения стабилметрических показателей в пробах относительно исходной пробы (табл. 1). Исходной пробой для оценки функционального состояния ста-

Таблица 1

Шкала оценки изменения стабилметрических показателей

Степень изменения стабилметрических параметров в проводимых пробах относительно исходной пробы, %		Баллы
показателя качества функции равновесия	площади эллипса статокинезограммы	
<10	<50	0
10–20	50–100	1
>20	>100	2

кинетической системы является проба № 1 (проба с открытыми глазами).

Для оценки функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника суммировали баллы при оценке проб № 2–8 (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника

Функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела позвоночника	Суммарные баллы проб № 2–8
Сохранное	0–3
Сниженное	4–8
Резко сниженное	9–14

Результаты и обсуждение

В табл. 3 представлены показатели площади эллипса статокинезограммы у больных с полным отсутствием зубов. Данный показатель определяется как площадь эллипса, содержащего 90 % всех точек статокинезограммы. Таким образом, отсеиваются максимально отличающиеся от среднего значения 10 % точек, и эллипс содержит чаще всего встречающиеся значения координат центра давления стоп на платформу. После завершения ортопедического стоматологического лечения у больных с полным отсутствием зубов наблюдали снижение средних показателей площади эллипса

статокинезограммы, что отражает тенденцию к восстановлению функционального состояния статокинетической системы.

Показатель КФР является интегральным, отражающим свойства статокинетической системы, динамику перестройки двигательных стереотипов. В зависимости от изменения функционального состояния организма, КФР меняется в относительно небольших пределах. При проведении разных стабилметрических тестов с ограничением функционирования отдельных сенсорных входов статокинетической системы (зрения, проприоцепции) показатель КФР также ухудшается, поэтому его можно использовать для тестирования датчиков статокинетической системы наряду с общепринятым показателем площади эллипса статокинезограммы. Показатели КФР представлены в табл. 4.

Увеличение средних показателей КФР у больных после стоматологического лечения отражает тенденцию к восстановлению функционального состояния статокинетической системы.

На рис. 1 представлены результаты стабилметрического исследования пациента А., 65 лет, с полным отсутствием зубов и периферической вестибулярной дисфункцией. До лечения определены следующие показатели площади эллипса статокинезограммы: проба с открытыми глазами — 261 мм²; проба с закрытыми глазами — 644 мм². После лечения отмечали уменьшение показателей площади эллипса статокинезограммы в проведен-

Таблица 3

Показатели площади эллипса статокинезограммы у больных с полным отсутствием зубов, мм² (n=37)

Проба	Min/max	25 %	75 %	Me	M±m
С открытыми глазами — до лечения	155/880	257	674	502	523,4±55,1
С закрытыми глазами — до лечения	249/1428	304	1125	795	840,8±69,8
С открытыми глазами — после лечения	108/336	135	260	180	224,0±30,5*
С закрытыми глазами — после лечения	175/534	214	451	303	361,3±38,8*

* $p < 0,001$ (при использовании парного *td*-критерия)

Таблица 4

Показатели КФР у больных с полным отсутствием зубов, % (n=37)

Проба	Min/max	25 %	75 %	Me	M±m
С открытыми глазами — до лечения	12/74	22	57	38	44,7±3,0
С закрытыми глазами — до лечения	9/68	13	46	33	36,5±2,8
С открытыми глазами — после лечения	19/82	27	61	43	55,3±3,8*
С закрытыми глазами — после лечения	16/76	22	55	39	47,2±3,3*

* $p < 0,01$ (при использовании парного *td*-критерия)

ных пробах (проба с открытыми глазами — 166 мм^2 ; проба с закрытыми глазами — 215 мм^2 , см. рис. 1). Это отражает нормализацию функционального состояния статокINETической системы больного.

На рис. 2 и 3 представлены результаты стабилметрического исследования пациента Б., 62 лет, с полным отсутствием зубов и остеохондрозом шейного отдела позвоночника. До лечения определены следующие показатели площади эллипса статокинезограммы: проба с открытыми глазами — 188 мм^2 ; проба с поворотом головы вправо — 355 мм^2 ; проба с поворотом головы влево — 241 ; проба с поворотом туловища вправо — 285 мм^2 ; проба с поворотом туловища влево — 378 мм^2 (см. рис. 2). Значительные отклонения (более 50 %) показателей площади эллипса статокинезограммы в нагрузочных пробах от соответствующих значений в исходной пробе свидетельствуют о сниженном функциональном состоянии шейного отдела позвоночника.

После лечения отмечали уменьшение показателей площади эллипса статокинезограммы в проведенных пробах: проба с открытыми глазами — 120 мм^2 ; проба с поворотом головы вправо — 99 мм^2 ; проба с поворотом головы влево — 123 мм^2 ; проба с поворотом туловища вправо — 144 мм^2 ; проба с поворотом туловища влево — 163 мм^2 (см. рис. 3). Незначительные отклонения (в пределах 50 %) показателей площади эллипса статокинезограммы в проведенных пробах от соответствующих значений в исходной пробе свидетельствуют о нормализации функционального состояния статокINETической системы и шейного отдела позвоночника больного.

Учитывая высокую вариабельность данных компьютерной стабилметрии, для их анализа в группе больных мы использовали шкалу оценки изменений стабилметрических показателей в про-

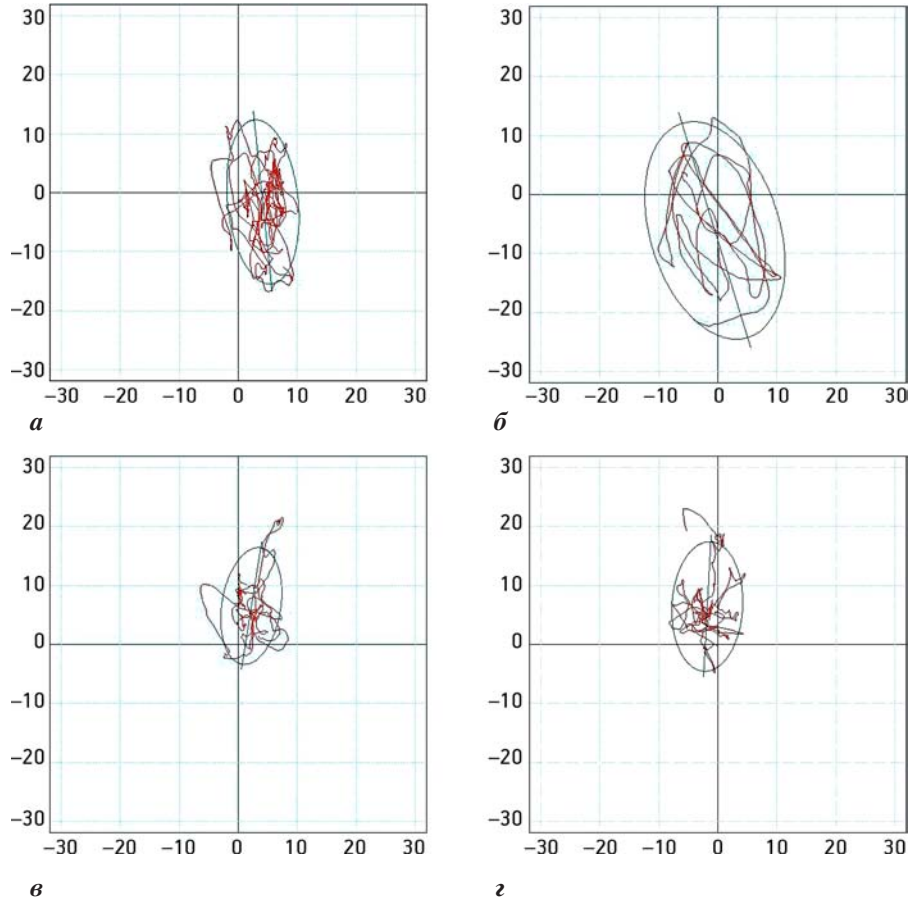


Рис. 1. Результаты стабилметрического исследования пациента А., 65 лет.

Проба с открытыми глазами (а — до лечения; в — после лечения);
проба с закрытыми глазами (б — до лечения; г — после лечения)

водимых пробах в баллах относительно исходной пробы. По данным компьютерной стабилметрии, у большинства больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией выявлено сниженное и резко сниженное функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника (табл. 5, 6, 7).

По данным площади эллипса статокинезограммы до начала ортопедического стоматологического лечения в группе больных с полным отсутствием зубов и остеохондрозом шейного отдела позвоночника, сниженное функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника наблюдали у 2 (11,1 %) больных, резко сниженное — у 16 (88,9 %). В результате анализа показателя КФР до начала лечения сниженное функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника выявлено у 4 (22,2 %) больных данной группы, резко сниженное — у 14 (77,8 %). После стоматологического лечения наблюдали достоверное

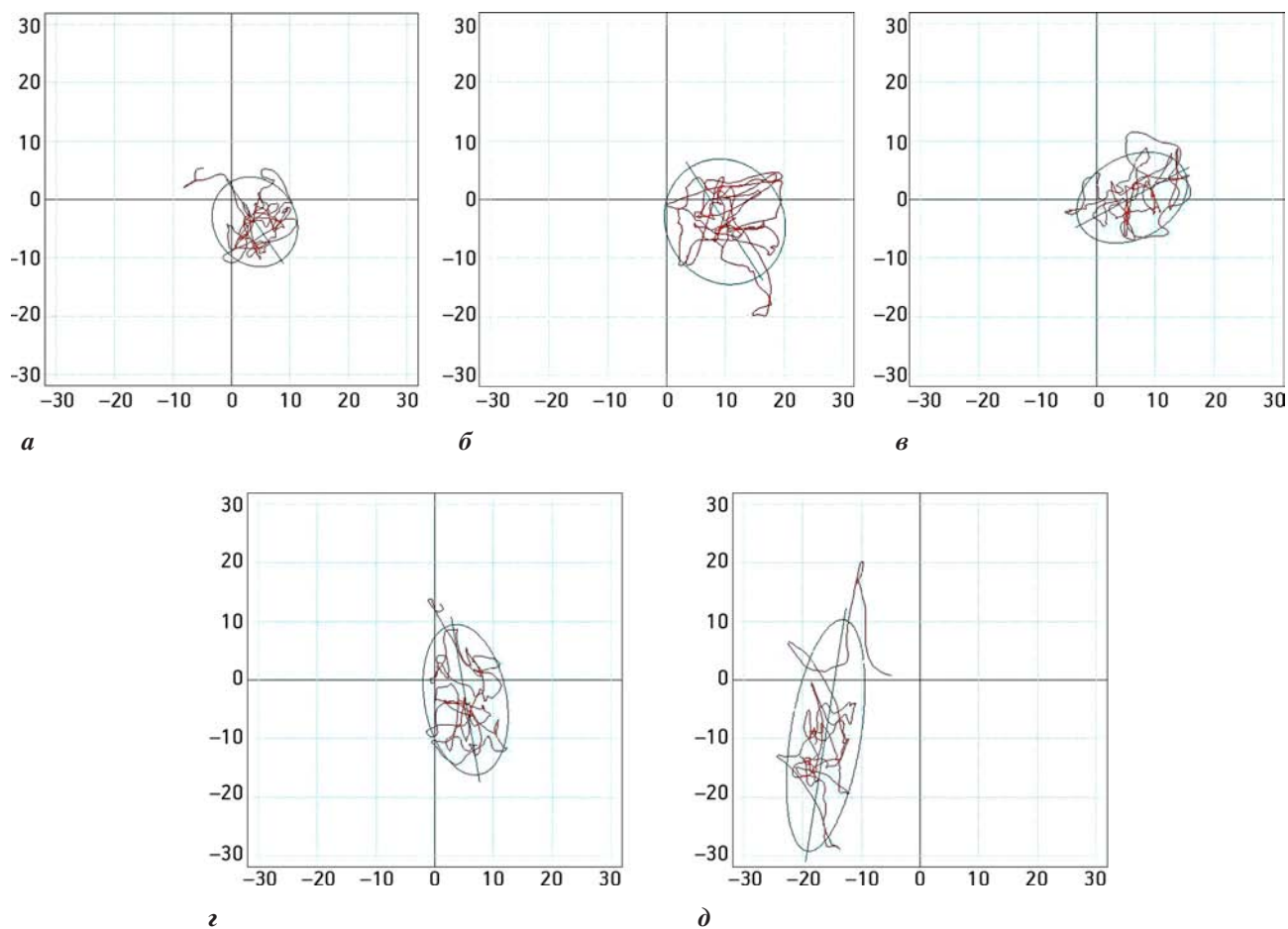


Рис. 2. Данные компьютерной стабилометрии (до лечения) пациента Б., 62 лет.

а — проба с открытыми глазами; проба с поворотом головы (б — вправо; в — влево); проба с поворотом туловища (г — вправо; д — влево)

уменьшение относительного количества пациентов с резко сниженным функциональным состоянием шейного отдела позвоночника и статокINETической системы, $p < 0,05$ (см. табл. 5). Сохранное функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника после стоматологического лечения по данным площади эллипса статокИНЕЗОграммы отмечено у 4 (22,2%) больных, по данным показателя КФР — у 3 (16,7%).

Ортопедическое стоматологическое лечение приводит к улучшению функционального состояния шейного отдела позвоночника и статокINETической системы у больных данной группы. Отмечены незначительные различия в оценке функционального состояния статокINETической системы и шейного отдела позвоночника, основанной на анализе показателя площади эллипса статокИНЕЗОграммы и коэффициента КФР. Это объясняется большей

Таблица 5

Функциональное состояние статокINETической системы у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, $n=18$

Функциональное состояние статокINETической системы и шейного отдела позвоночника	Площадь эллипса статокИНЕЗОграммы		Показатель качества функции равновесия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сохранное	—	4 (22,2%)	—	3 (16,7%)
Сниженное	2 (11,1%)	5 (27,8%)	4 (22,2%)	9 (50%)
Резко сниженное	16 (88,9%)	9 (50%)	14 (77,8%)	6 (33,3%)
χ^2	7,25		8,12	
p	0,027		0,017	

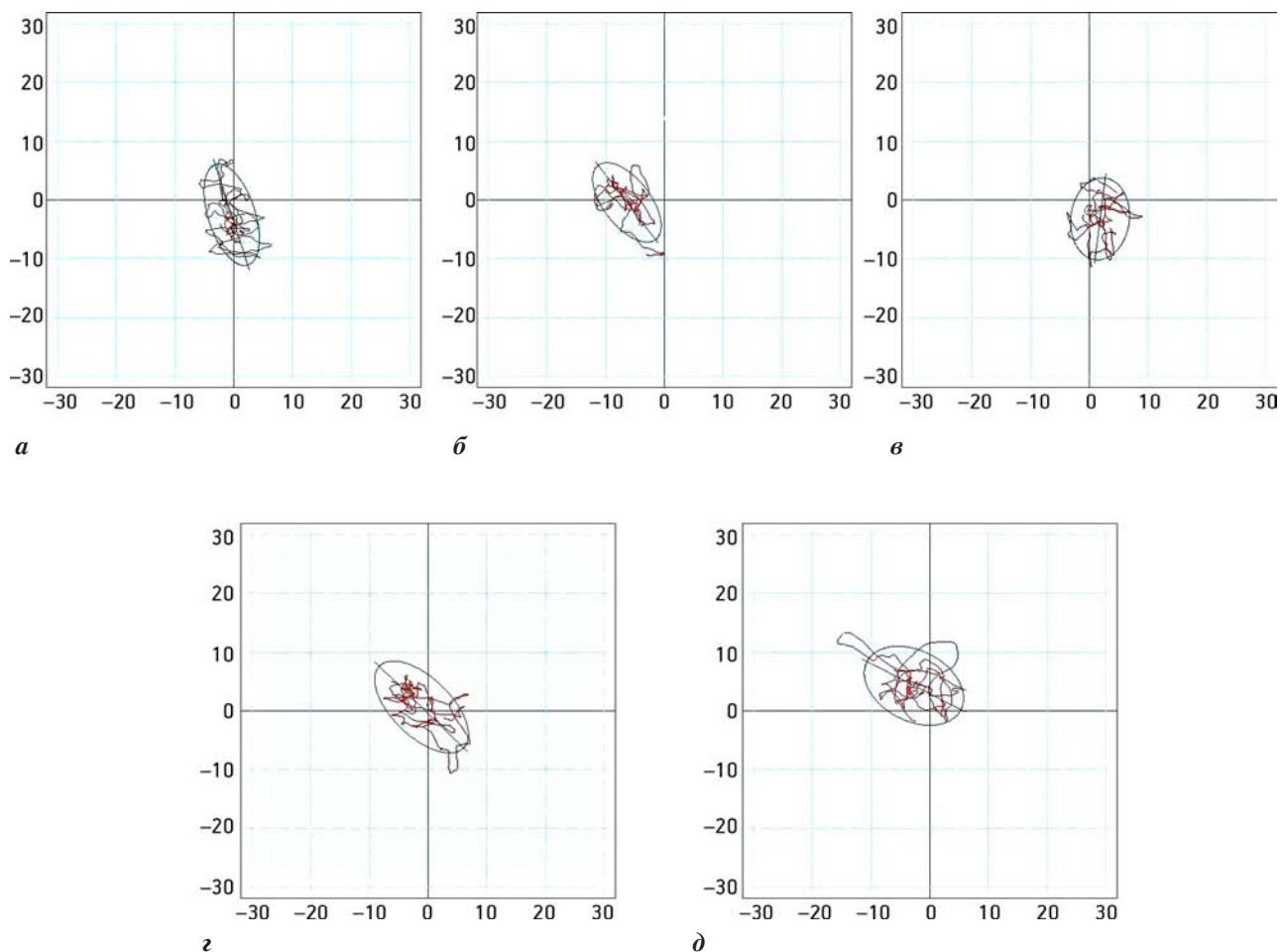


Рис. 3. Данные компьютерной стабилотрии (после лечения) пациента Б., 62 лет.
 а — проба с открытыми глазами; проба с поворотом головы (б — вправо; в — влево); проба с поворотом туловища
 (г — вправо; д — влево)

стабильностью показателя КФР. Площадь эллипса статокинезограммы — более лабильный и информативный показатель.

Анализ изменения площади эллипса статокинезограммы и показателя КФР у 7 больных с полным отсутствием зубов и постинсультными гемипарезами до начала стоматологического лечения выявил резко сниженное функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела

позвоночника. Стоматологическое лечение не привело к значимому изменению функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника у больных данной группы, $\rho > 0,05$ (см. табл. 6).

Результаты исследования функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника у больных с полным отсутствием зубов и вестибулярной дисфункцией представлены

Таблица 6

Функциональное состояние статокинетической системы у больных с постинсультными гемипарезами, n=7

Функциональное состояние статокинетической системы	Площадь эллипса статокинезограммы		Показатель качества функции равновесия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сохранное	—	—	—	—
Сниженное	—	2 (28,6 %)	—	1 (14,3 %)
Резко сниженное	7 (100 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)	6 (85,7 %)
χ^2	0,58		0,01	
p	0,445		0,998	

Функциональное состояние статокинетической системы у больных с центральной и периферической вестибулярной дисфункцией, n=12

Функциональное состояние статокинетической системы	Площадь эллипса статокинезограммы		Показатель качества функции равновесия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сохранное	–	4 (33,3 %)	–	1 (8,3 %)
Сниженное	3 (25 %)	7 (58,3 %)	–	7 (58,3 %)
Резко сниженное	9 (75 %)	1 (8,3 %)	12 (100 %)	4 (33,3 %)
χ^2	12		12	
<i>p</i>	0,002		0,002	

в табл. 7. По данным площади эллипса статокинезограммы до начала ортопедического стоматологического лечения, в этой группе больных сниженное функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела позвоночника наблюдали у 3 (25 %) больных, резко сниженное — у 9 (75 %). В результате анализа показателя КФР до начала лечения у 12 (100 %) больных выявлено резко сниженное функциональное состояние статокинетической системы и шейного отдела позвоночника (см. табл. 7).

После стоматологического лечения у больных с вестибулярной дисфункцией отмечали тенденцию к восстановлению функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника как по данным изменения площади эллипса статокинезограммы, так и по данным изменения показателя КФР (см. табл. 7). В рассматриваемой группе больных наблюдали достоверное уменьшение количества пациентов с резко сниженным функциональным состоянием статокинетической системы и шейного отдела позвоночника ($p < 0,05$), см. табл. 7.

Компенсация вестибулярной дисфункции зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников. Зубное протезирование способствует улучшению проприоцептивной чувствительности височно-нижнечелюстного сустава, сухожилий и мышц челюстно-лицевой области. Это приводит к улучшению функционального состояния статокинетической системы и шейного отдела позвоночника.

Наличие в группе больных с вестибулярной дисфункцией пациентов со сниженным функциональным состоянием статокинетической системы после завершения стоматологического лечения объясняется значительными отклонениями рассматриваемых показателей в пробах с поворотами головы и туловища. Это связано, по всей видимости, с тем,

что в таких случаях компенсаторное восстановление динамического равновесия является неполным.

Выводы

Для больных пожилого возраста с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией характерно сниженное функциональное состояние статокинетической системы. Данная патология чаще всего встречается у больных с полным отсутствием зубов и постинсультными гемипарезами.

Ортопедическое стоматологическое лечение, восстанавливающее окклюзионные взаимоотношения, приводит к улучшению функционального состояния статокинетической системы больных с полным отсутствием зубов и сопутствующей соматической патологией. Рекомендовано включение зубного протезирования в комплекс реабилитационных мер у пожилых людей, особенно с вестибулярной дисфункцией и остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Литература

1. Brodie A. G. Anatomy and physiology of head and neck musculature // Amer. J. Orthod. 1950. Vol. 36. № 11. P. 831–844.
2. Miles T. S. Postural control of the human mandible // Arch. Oral Biol. 2007. Vol. 52. № 4. P. 347–352.
3. Mints V. W. Disease of the temporomandibular apparatus // In: The Orthopedic Influence / Ed. by D. H. Morgan. St. Louis: CV Mosby, 1977. P. 197–201.
4. Stack B., Sims A. The relationship between posture and equilibrium and the auriculotemporal nerve in patients with disturbed gait and balance // Cranio. 2009. Vol. 27. № 4. P. 248–260.
5. Tecco S., Tetè S., Festa F. Electromyographic evaluation of masticatory, neck, and trunk muscle activity in patients with posterior crossbites // Europ. J. Orthod. 2010. Vol. 32. № 6. P. 747–752.
6. Yoshida M., Kikutani T., Okada G. et al. The effect of tooth loss on body balance control among community-dwelling elderly persons // Int. J. Prosthodont. 2009. Vol. 22. № 2. P. 136–139.

K. A. Ovsyannikov¹, E. A. Veretenko², A. K. Jordanishvili³

**FUNCTIONAL STATE OF STATOKINETIC SYSTEM AND CERVICAL SPINE IN EDENTULOUS PATIENTS
WITH CONCOMITANT SOMATIC PATHOLOGY**

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

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

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 47 pr. Zagorodny, St. Petersburg 190013; e-mail: mdgrey@bk.ru

This study was aimed to evaluate the functional state of statokinetic system and cervical spine in edentulous patients with concomitant somatic pathology before and three months after prosthetic dental treatment. Thirty seven edentulous patients underwent comprehensive examination including computer-assisted stabilometry. Stabilometric recordings were performed using stabilometric platform «Stabilan-01» (manufactured by special design office «Ritm», Taganrog) by means of special tests. According to the data of computer-assisted stabilometry prosthetic dental treatment leads to improvement of the functional state of statokinetic system and cervical spine in patients with concomitant somatic pathology.

Key words: *complete absence of teeth, computer stabilometry, statokinetic system, cervical spine*

С. И. Балахонов¹, А. К. Иорданишвили²

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ, ЛОКАЛИЗАЦИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ЛИЦА И ГОЛОВЫ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: balakhonovs@mail.ru

В статье на основании ретроспективного клинического исследования, выполненного на базе Ленинградской областной клинической больницы, изучена частота встречаемости базально-клеточного рака кожи лица и головы у взрослых людей разных возрастных групп, а также определены особенности клинического течения этого заболевания у людей пожилого и старческого возраста. Установлено, что чаще всего встречаемой клинической формой базалиомы в Ленинградской области была узловато-язвенная, которую диагностировали в клинической практике в 38,3% случаев. Приведены особенности клинического течения поверхностной, нодулярной и деструктурирующей форм базалиомы у людей среднего, пожилого и старческого возраста. Показано, что наибольшая встречаемость этих клинических форм приходилась на пожилую возраст.

Ключевые слова: геронтостоматология, злокачественные новообразования головы, базалиома, базально-клеточный рак кожи, клинические формы базалиомы, челюстно-лицевая область, люди пожилого и старческого возраста, эпидемиология, особенности клинического течения

Возникновению злокачественных образований обычно предшествуют предопухолевые заболевания [2]. Несмотря на то, что заметить изменение кожного покрова лица человеку несложно, до сих пор часто встречаются злокачественные новообразования кожи лица [1, 3, 4]. Следует отметить, что эти патологические процессы могут поражать не только кожу лица, но и кожные покровы волосистой части головы, при этом им также предшествуют предопухолевые заболевания. Возрастные изменения кожи лица могут затруднять диагностику патологических процессов, в том числе и при дифференциальной диагностике рака кожи челюстно-лицевой области [2, 5, 6]. Несмотря на большое число публикаций по онкологической патологии кожи лица, до настоящего времени недостаточно освещены в специальной литературе вопросы распространенности злокачественных процессов кожи

лица у взрослых людей разных возрастных групп, а также особенности их течения у людей пожилого и старческого возраста.

Цель нашего исследования состояла в изучении возрастных особенностей распространенности базально-клеточного рака кожи лица и головы, а также особенностей клинического течения разных форм заболевания у людей пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Научно-исследовательская работа выполнена в отделении челюстно-лицевой хирургии Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ). Были ретроспективно изучены истории болезни пациентов, проходивших лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в период с 2005 по 2012 г. Из общего числа больных выделяли тех, у кого после хирургического лечения гистологически был подтвержден диагноз базально-клеточного рака челюстно-лицевой области. Выявляли частоту поражения взрослых людей разных возрастных групп указанной патологией, а также особенности клинического течения базалиом у людей пожилого и старческого возраста.

Результаты и обсуждение

За восьмилетний период (2005–2012 гг.) на отделении челюстно-лицевой хирургии ЛОКБ были пролечены 60 больных 44–87 лет, страдающих базально-клеточным раком кожи лица и головы, которые поступали на стационарное лечение в плановом порядке. Среди больных существенно преобладали женщины — 43 (71,7%), средний возраст — 70,1 года; мужчин было 17 (28,3%), средний возраст — 61,2 года (табл. 1).

Для анализа частоты встречаемости и особенностей клинического течения базалиомы, пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста: 1-я — 13 пациентов среднего возраста (44–60 лет); 2-я — 31 человек пожилого возраста (61–75 лет); 3-я — 16 человек старческого возраста (76–87 лет).

Известно, что базалиомы кожи лица и головы характеризуются многообразием клинических форм [2]. Для исследования клинических и морфологических особенностей базалиомы нами был проведен анализ историй болезни и результатов гистологических заключений операционного материала больных. Частота встречаемости клинических форм базалиомы в зависимости от пола пациентов представлена в табл. 2. Чаще других выявляли узловато-язвенную форму (рис. 1), которая была диагностирована у 23 пациентов (38,3%). Поверхностная форма базалиомы отмечена у 8 больных (13,4%), нодулярная — у 15 (25%), деструктурирующая — у 14 (23,3%). У женщин (44,1%) Ленинградской области узловато-язвенную форму определяли чаще, чем у мужчин (23,5%). Замечено преобладание нодулярной и поверхностной форм у женщин на 6,1 и 6%, соответственно. Другие клинические формы базалиомы кожи наблюдали одинаково часто как у женщин, так и у мужчин. Сведения о частоте клинических форм базалиомы в зависимости от возраста пациентов приведены на рис. 2. Установлено, что частота узловато-язвенной формы увеличивалась с возрастом и достигала своего максимума (56%) в 61–70 лет. Большая часть больных, страдающих нодулярной (12%), поверхностной (12%) и деструктурирующей (20%) формами, была также в возрасте 61–70 лет. Тщательно проведенный клинко-морфологический анализ каждого случая базалиомы показал, что совпадение клинического и гистологического диагноза было достигнуто во всех выявленных клинических случаях, то есть

Распределение больных базалиомой по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Количество больных	
			абс. число	%
44–60	7	6	13	21,7
61–70	8	14	22	36,7
71–80	1	18	19	31,6
81–87	1	5	6	10
<i>Всего</i>	17	43	60	100

в 100%. Если узловато-язвенная разновидность описана подробно, то нодулярная, деструктурирующая и поверхностная формы изучены в меньшей степени, поэтому настоящее исследование посвящено изучению именно этих клинических форм.

Среди больных с нодулярной формой было 10 женщин (66,7%) и 5 мужчин (33,3%) 51–82 лет, средний возраст — $65,2 \pm 4,3$ года ($p < 0,05$). Данные о возрасте и гендерных особенностях этих больных представлены на рис. 3.

Женщин с этой клинической формой было в 3 раза больше, чем мужчин. Чаще всего нодулярную



Рис. 1. Пациент М., 70 лет, страдающий узловато-язвенной формой базально-клеточного рака кожи левого ската носа

Частота встречаемости клинических форм базалиомы в зависимости от пола пациентов

Клиническая форма	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Поверхностная	3	17,7	5	11,7	8	13,4
Нодулярная	5	29,4	10	23,3	15	25
Узловато-язвенная	4	23,5	19	44,1	23	38,3
Деструктурирующая	5	29,4	9	20,9	14	23,3
<i>Всего</i>	17	100	43	100	60	100

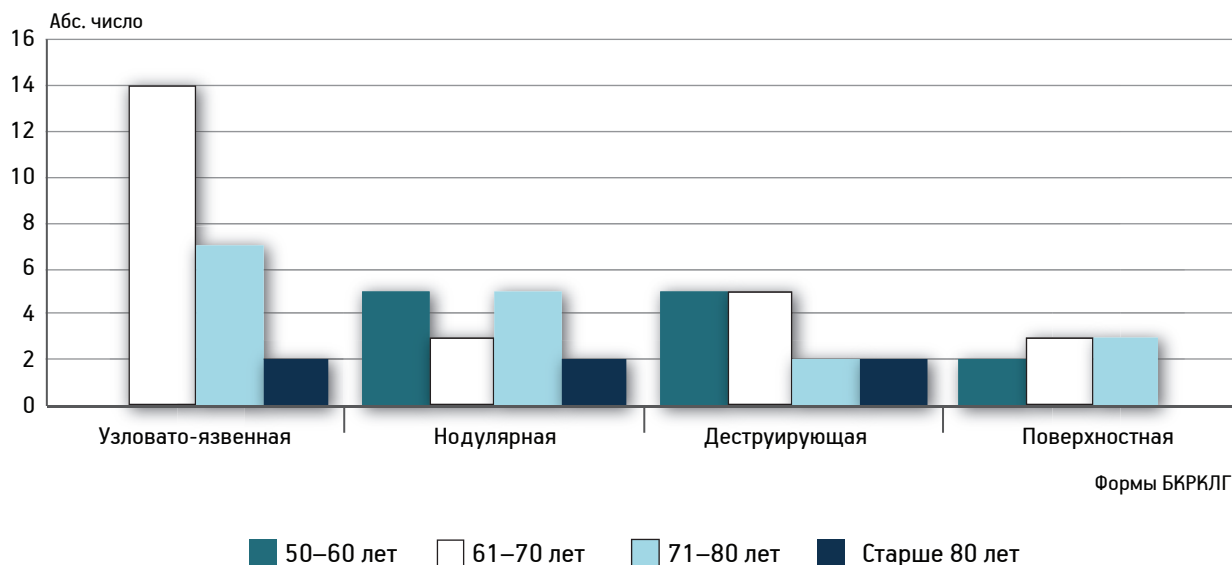


Рис. 2. Частота встречаемости разных клинических форм базально-клеточного рака кожи лица и головы (БКРКЛ) у пациентов разного возраста

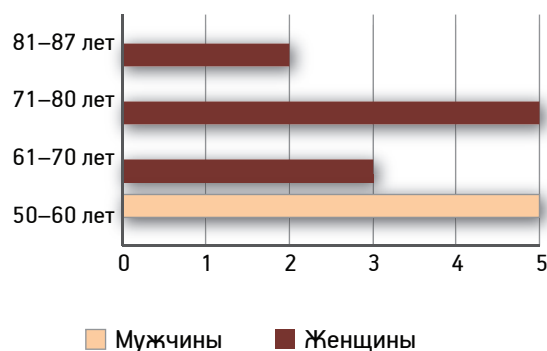


Рис. 3. Распределение пациентов с нодулярной формой базалиомы по возрасту и полу

форму наблюдали у женщин 71–80 лет (33,3 %) и у мужчин 50–60 лет (33,3 %). В табл. 3 представлены сведения о локализации очагов поражения нодулярной формой базалиомы у больных обоего пола. Нодулярная форма чаще встречалась в области носа — у 6 пациентов (40 %), причем у мужчин реже (13,3 %), чем у женщин (26,7 %).

Данные анализа по изучению распространенности очагов нодулярной формы базально-клеточного рака у людей разных возрастных групп представлены в табл. 4.

Установлено преобладающее распространение нодулярной формы на коже носа (13,3 %), ушной (13,3 %) и области носогубного треугольника у лиц пожилого возраста (71–80 лет). Среди больных средней возрастной группы (44–60 лет) выявлена частая локализация базально-клеточного рака в щечно-скуловой области и области носа (по 13,3 %). У больного старческого возраста (82 года) зафиксирован один случай поражения лобной, височной, теменной областей (6,7 %).

На рис. 4 дано распределение больных с нодулярной формой базально-клеточного рака по длительности болезни: до 1 года — 66,7 % пациентов, 1–5 лет — 33,3 %.

Сведения о размере очага поражения при нодулярной форме представлены на рис. 5. В большин-

Таблица 3

Локализация очагов поражения нодулярной формой базалиомы у пациентов обоего пола

Локализация	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Лобная, височная, теменная области	1	6,7	2	13,3	3	20
Щечно-скуловая область	2	13,3	–	–	2	13,3
Область носа	2	13,3	4	26,7	6	40
Ушная область	–	–	2	13,3	2	13,3
Область носогубного треугольника	–	–	2	13,3	2	13,3
<i>Всего</i>	5	33,3	10	66,7	15	100

Локализация очагов поражения нодулярной формой базалиомы у пациентов разных возрастных групп

Локализация	44–60 лет		61–70 лет		71–80 лет		81–87 лет		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Лобная, височная, теменная области	1	6,7	–	–	1	6,7	1	6,7	3	20
Щечно-скуловая область	2	13,3	–	–	–	–	–	–	2	13,3
Область носа	2	13,3	2	13,3	2	13,3	–	–	6	40
Ушная область	–	–	–	–	2	13,3	–	–	2	13,3
Область носогубного треугольника	–	–	–	–	2	13,3	–	–	2	13,3
<i>Всего</i>	5	33,3	2	13,3	7	46,7	1	6,7	15	100

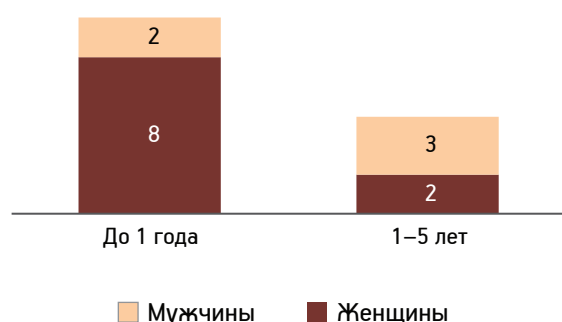


Рис. 4. Распределение больных с нодулярной формой базалиомы по длительности заболевания

стве случаев (66,7%) эта форма была отнесена к T1, нодулярная форма свыше 2 см (T2) была зарегистрирована у 33,3% больных.

Среди больных с деструктивной формой базалиомы было выявлено 9 женщин (64,3%) и 5 мужчин (35,7%) 50–80 лет, средний возраст — $65,4 \pm 3,6$ года (табл. 5). Женщин, страдающих этой формой базалиомы, было в 1,8 раза больше, чем мужчин. Чаще всего новообразования этой формы были у пациентов 50–70 лет (85,8%).

В табл. 6 представлены данные о длительности течения патологии у пациентов с деструктивной формой. Многие больные обращались в медицинские учреждения в сроки от 1 до 5 лет.

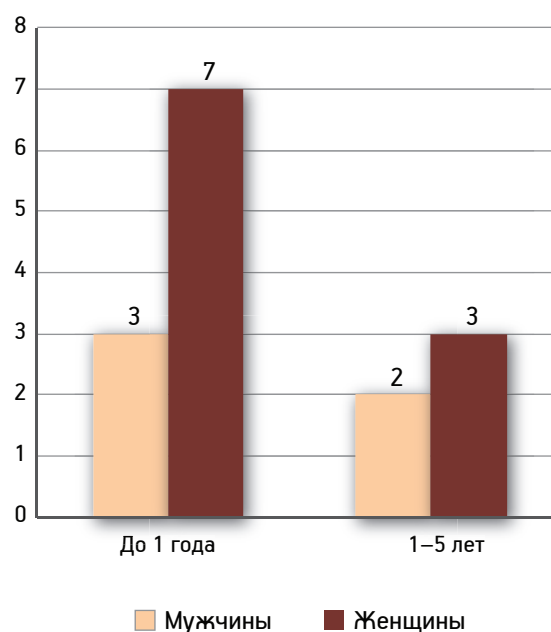


Рис. 5. Размер очагов поражения при нодулярной форме базалиомы

Длительность заболевания более 10 лет зарегистрирована в одном случае.

Размеры первичной опухоли при деструктивной форме базалиомы приведены в табл. 7.

Среди пациентов с поверхностной формой базалиомы было 5 женщин (62,5%) и 3 мужчин

Распределение больных с деструктивной формой базалиомы по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
44–60	2	40	4	44,4	6	42,9
61–70	2	40	3	33,3	5	42,9
71–80	–	–	2	22,3	2	7,1
81–87	1	20	–	–	1	7,1
<i>Всего</i>	5	100	9	100	14	100

Таблица 6

Распределение пациентов с деструктивной формой базалиомы кожи по длительности течения патологии

Длительность заболевания	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 1 года	1	20	2	22,2	3	21,4
1–5 лет	2	40	6	66,7	8	57,1
6–10 лет	2	40	–	–	2	14,3
Свыше 10 лет	–	–	1	11,1	1	7,2
<i>Всего</i>	5	100	9	100	14	100

Таблица 7

Размеры очагов поражения у пациентов с деструктивной формой базалиомы

Размер	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
T1 (до 2 см)	4	80	6	66,7	10	71,4
T2 (2–5 см)	1	20	3	33,3	4	28,6
<i>Всего</i>	5	100	9	100	14	100

(37,5 %) 50–80 лет, средний возраст — $63,8 \pm 3,5$ года. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 8. Женщин в этой группе было в 1,7 раза больше, чем мужчин. Данную клиническую форму чаще диагностировали в возрасте 50–60 лет (62,5 %).

В табл. 9 дано распределение больных с поверхностной формой базалиомы по длительности

течения болезни. Продолжительность заболевания до 1 года была у 62,5 % пациентов, 1–5 лет — у 37,5 %.

По размерам новообразования поверхностная форма базально-клеточного рака у женщин была отнесена к T1 и встречалась в 62,5 %, у мужчин — в 37,5 %. Поверхностная форма при размере очага свыше 2 см (T2) зарегистрирована не была.

Таблица 8

Распределение больных с поверхностной формой базалиомы по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
50–60	3	100	2	40	5	62,5
61–70	–	–	–	–	–	–
71–80	–	–	3	60	3	37,5
81–87	–	–	–	–	–	–
<i>Всего</i>	3	100	5	100	8	100

Таблица 9

Распределение больных с поверхностной формой базалиомы по длительности течения патологии

Длительность заболевания	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 1 года	3	100	2	40	5	62,5
1–5 лет	–	–	3	60	3	37,5
6–10 лет	–	–	–	–	–	–
Свыше 10 лет	–	–	–	–	–	–
<i>Всего</i>	3	100	5	100	8	100

Заключение

Подводя итог, можно отметить клинические особенности базалиомы кожи лица и головы, присутствующие пациентам, проживающим в Ленинградской области: значительный удельный вес узловато-язвенной формы (38,3%) при длительном клиническом течении патологии — $30,1 \pm 8,8$ мес ($p < 0,05$). Данная клиническая форма достоверно чаще выявлялась у лиц пожилого возраста 61–70 лет (60,8%). Нодулярную форму чаще определяли у женщин 71–80 лет и у мужчин 50–60 лет — в 66,6%. Частой локализацией нодулярной формы базально-клеточного рака челюстно-лицевой области являлась кожа области носа — у 40% больных. Женщины с нодулярной формой базально-клеточного рака раньше обращались за помощью, длительность заболевания до 1 года у них составила 80%, что объясняется их большим вниманием к своему здоровью. У мужчин 40% опухолей были диагностированы в сроке до 1 года. Диаметр очага поражения при нодулярной, деструктивной и поверхностной формах базально-

клеточного рака кожи, как правило, не превышал 2 см и был отнесен к T1. Эту стадию выявляли одинаково часто как у мужчин, так и у женщин.

Литература

1. Беркунов В.М. Особенности заболеваемости челюстно-лицевой области у пожилых людей // В сб.: Геронтологические проблемы в стоматологии: Материалы Всерос. науч.-практич. конф. В/Новгород, 2006. С. 74–77.
2. Васильков Е.А. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области // В кн.: Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области / Под ред. проф. А.К.Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2007. С. 454–461.
3. Иорданишвили А.К., Солдатов Л.Н., Пирожинский В.Н. Структура и характеристика заболеваний органов и тканей полости рта у жителей Ленинградской области // Институт стоматологии. 2007. № 1 (34). С. 8–9.
4. Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А., Солдатов Л.Н. Стоматологические заболевания у россиян // В сб.: Медицина, фармация, экология: Труды II Сибир. конгр. по экологии с междунар. участием. Иркутск–Байкал, 2010. С. 112–117.
5. Иорданишвили А.К. Стоматологическая реабилитация — актуальная проблема геронтологии и гериатрии // В сб.: Современные проблемы стоматологии и пути их решения: Материалы Межрегион. науч.-практич. конф. стоматологов. Тверь, 2014. С. 61–66.
6. Молочков В.А. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ, 2005. С. 11–216.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 140–145

S. I. Balakhonov¹, A. K. Iordanishvili²

AGE FEATURES OF PREVALENCE, LOCALISATION AND CLINICAL COURSE OF SOME NODULAR-ULCER FORMS OF BASAL CELL SKIN CANCER OF FACE AND HEAD

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110;

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, Saint-Petersburg 194044; e-mail: balakhonovs@mail.ru

During carrying out clinical trial on the base of Leningrad regional clinical hospital the incidence of basal cell skin cancer of the face and scalp has been studied in adults of different age groups, as well as peculiarities of clinical course of this disease in elderly and senile age. The most commonly encountered clinical form of basal cell cancer of the face and scalp in the Leningrad region was nodular-ulcerative, which was diagnosed in clinical practice in 38.3% of cases. The features of clinical course of superficial, nodular and destruida forms in people of middle, elderly and senile age are given. It is shown that the highest frequency of occurrence of these clinical forms were in age of 61–70 years.

Key words: gerontostomatology, basal cell cancer of skin, maxillofacial areas, people of elderly and senile age, epidemiology, features of clinical current

Ю. В. Абраменко, Т. А. Слюсарь, Н. А. Яковлев

СОДЕРЖАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Тверская государственная медицинская академия, 170000 Тверь, ул. Советская, 4; e-mail: juliya-abramenko@rambler.ru

Определено содержание церебрального нейротрофического фактора (*BDNF*) в сыворотке крови у 25 женщин и 23 мужчин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), а также у 26 сопоставимых с ними по полу и возрасту лиц контрольной группы. Содержание *BDNF* в сыворотке крови у пациентов с ХИГМ было достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Уровень *BDNF* в сыворотке крови у мужчин с ХИГМ также оказался более низким (7815,14·10 нг/мл) по сравнению с таковым у женщин (8466,05·10 нг/мл). Выявлены достоверные корреляции между средним уровнем содержания *BDNF* в сыворотке крови у пациентов с ХИГМ и нарушением кинестетического праксиса ($p < 0,05$), выраженностью когнитивных расстройств ($p < 0,01$), уровнем депрессии ($p < 0,01$), особенно у мужчин. Полученные данные могут иметь значение для индивидуализации терапии.

Ключевые слова: пол, хроническая ишемия головного мозга, церебральный нейротрофический фактор (*BDNF*), когнитивные расстройства, депрессия

Под хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), традиционно обозначаемой в нашей стране термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующейся постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически асимптомного течения) многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющейся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [5].

Ограничение перфузии и гипоксия ткани головного мозга при ХИГМ приводят к угнетению синтеза нейротрофических ростовых факторов, снижению нейропластичности и развитию апоптоза нейрональных структур, что является основным механизмом гибели нервных клеток при ХИГМ [1–3, 10]. В последние годы большое внимание уделяется церебральному нейротрофическому фактору (*Brain-derived neurotrophic factor* — *BDNF*), отвечающему за пролиферацию, дифференциацию, структурно-функциональную стабильность и поддержание жизнеспособности нейронов [2]. На экспериментальных моделях показано значение эндогенного *BDNF* для обучения и памяти животных: введение в гиппокамп крыс *BDNF* улучшало кратковременную память и запоминание [6]. При аутопсии выявлено снижение уровня *BDNF* в головном моз-

ге больных, страдавших депрессией и деменцией [8]. Исследование содержания нейротрофинов в сыворотке крови у пожилых пациентов разного пола с ХИГМ представляет интерес с точки зрения оптимизации применения в клинической практике лекарственных средств нейротрофического действия.

Целью настоящего исследования явилось определение содержания *BDNF* в сыворотке крови у пожилых пациентов разного пола с ХИГМ в сопоставлении с показателями клинических шкал и нейропсихологических тестов.

Материалы и методы

Обследованы 25 женщин и 23 мужчины 60–74 лет с ХИГМ II стадии на фоне артериальной гипертензии (АГ) и ее сочетания с атеросклерозом (АТ). Диагноз ДЭ устанавливали на основании принятых в России критериев [4]. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц (14 женщин и 12 мужчин), сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

Критериями включения больных в исследование были: возраст 60–74 года; наличие ДЭ I–II стадии гипертонического, атеросклеротического, смешанного генеза; среднее или высшее образование; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: энцефалопатия несосудистого генеза; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; васкулиты; перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания ЦНС; применение в течение последних 6 мес медикаментов, способных исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты).

Выраженность неврологической симптоматики оценивали по шкале NIH-NINDS, нарушение динамического и кинестетического праксиса — по методике М. В. Denckla (1985), когнитивные функции — по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и Батарее тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) [9], уровни тревожности и депрес-

сии — соответственно, по шкале Спилберга [11] и опроснику Бека [7]. Также пациентам проводили дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и транскраниальное дуплексное сканирование по стандартной методике на аппарате «ACUSON Sequoia 512» («Siemens», Германия) с использованием линейного и векторного датчиков частотой 10 и 2 МГц. Содержание *BDNF* определяли в сыворотке крови у пациентов иммуноферментным методом.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows, использовали критерии t , χ^2 и коэффициент корреляции Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание *BDNF* в сыворотке крови у пациентов с ХИГМ независимо от пола было достоверно ниже, чем у пожилых лиц контрольной группы. При этом уровень *BDNF* в сыворотке крови у мужчин с ХИГМ II стадии оказался статистически значимо более низким ($7815,14 \cdot 10$ нг/мл), чем у женщин ($8466,05 \cdot 10$ нг/мл), $p < 0,05$. Выявлены достоверные корреляции между средним уровнем содержания *BDNF* в сыворотке крови и нарушением праксиса, выраженностью депрессии, а также суммарным баллом БТЛД, которые оказались более сильными у мужчин с ХИГМ II стадии (соответственно, $r = -0,71$, $r = -0,75$ и $r = 0,68$, $p < 0,01$), чем у женщин ($r = -0,42$, $r = -0,38$ и $r = 0,37$, $p < 0,05$), что, вероятно, связано с большей приверженностью мужчин вредным привычкам (в частности, курению, усугубляющему эндотелиальную дисфункцию), их более поздним обращением за медицинской помощью, а также большей выраженностью у них атеросклеротических изменений артерий, питающих головной мозг (по данным дуплексного сканирования).

Заключение

Таким образом, снижение содержания *BDNF* в сыворотке крови патогенетически значимо для развития когнитивных и эмоциональных расстройств у пожилых пациентов с ХИГМ, особенно мужчин. В связи с этим, в комплексное лечение больных с ХИГМ данной возрастной группы, наряду с препаратами, воздействующими на нейроваскулярные механизмы, и средствами симптоматической направленности, уже на ранних стадиях заболевания целесообразно включать препараты с доказанным нейротрофическим эффектом.

Литература

1. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Журн. неврол. и психиатр. 2010. Т. 110. № 8. С. 72–75.
2. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журн. неврол. и психиатр. (Прилож. «Инсульт»). 2002. Вып. 7. С. 17–21.
3. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 4. С. 4–8.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // В кн.: Болезни нервной системы: Рук. для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2001. Т. 1. С. 231–302.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 8. С. 612–617.
6. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous *BDNF* is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex // Learn. Mem. 2005. Vol. 12. P. 504–510.
7. Beck A.T., Ward C.H., Henderson H. et al. An inventory for measuring depression // Arch. Gen. Psychiatr. 1961. Vol. 5. P. 561–571.
8. Bondy B. Pathophysiology of depression // Dialog. Clin. Neurosci. 2002. Vol. 4. № 1. P. 7–20.
9. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1621–1626.
10. Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F. et al. The plastic human brain cortex // Ann. Rev. Neurosci. 2005. Vol. 28. P. 377–410.
11. Spilberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, 1970.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 146–147

Yu. V. Abramenko, T. A. Slyusar, N. A. Iakovlev

EVALUATED SERUM LEVELS OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN MEN AND WOMEN WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Tver State Medical Academy, 4 ul. Sovietskaya, Tver 170100; e-mail: juliya-abramenko@rambler.ru

We measured serum levels of brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) in 25 elderly women in 23 men-patients with chronic brain ischemia (CBI), and in 26 gender and age matched healthy controls. The serum levels of *BDNF* were significantly lower in patients with CBI as compared to healthy controls. The serum levels of *BDNF* were also lower in men with CBI ($7815,14 \cdot 10$ ng/ml) in comparison to women-patients ($8466,05 \cdot 10$ ng/ml). The average serum levels of *BDNF* in patients with CBI proved to be significantly correlated with kinesthetic praxis disorders ($p < 0,05$), degree of cognitive impairment ($p < 0,01$), depression level ($p < 0,01$), especially in men. The obtained data may be important for individualization of therapeutic intervention.

Key words: gender, chronic brain ischemia, brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), cognitive impairment, depression

С. О. Сосновский, В. Х. Хейфец, О. Ф. Каган

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

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

Проведена оценка эффективности лечения гиперактивного мочевого пузыря *M*-холинолитиком солифенацином (Везикар) как в монотерапии, так и в комбинации с α_1 -адреноблокатором теразозином (Сетегис) или тренировкой мочевого пузыря у лиц пожилого возраста. Установлено, что результаты, достигнутые в течение 12 нед при назначении трех вариантов лечения, сопоставимы друг с другом. Включение α_1 -адреноблокатора в схему терапии позволяет добиться удлинения периода ремиссии при данном заболевании по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: *ургентное недержание мочи, смешанное недержание мочи, комбинированная терапия*

Основной целью терапии гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) является снижение сократительной активности и увеличение функциональной ёмкости мочевого пузыря [12]. Поскольку причиной как нормальных, так и непроизвольных сокращений детрузора является ацетилхолин-индуцированная стимуляция его постганглионарных мускариновых рецепторов, в лечении используют, в первую очередь, их антагонисты. *M*-холинолитики обеспечивают снижение тонуса детрузора, снижая вероятность его непроизвольных сокращений, в фазе наполнения мочевого пузыря. При этом они не влияют на растяжимость последнего [11]. Вполне обоснованным считают назначение *M*-холинолитиков как средств первой очереди в терапии ГМП при наличии соответствующих симптомов — поллакиурии, императивных позывов, ургентного недержания мочи [1, 14]. Исключительно в этом направлении развивается современная фармакология, создавая более совершенные препараты данной группы. Новым препаратом, с успехом применяемым для лечения ГМП, является солифенацин. Активное вещество препарата — специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов (*M*-холинорецепторов), преимущественно *M3* подтипа [16]. При этом солифенацин имеет низкое или не имеет сродства к другим рецепторам и ионным каналам. Максимальный

эффект после приема солифенацина в дозе 5 или 10 мг может быть выявлен через 4 нед, что было доказано в двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях у мужчин и женщин с синдромом ГМП. Клинический эффект от приема солифенацина (Везикара) наблюдали уже в течение первой недели лечения, а эффективность сохраняется в течение, по крайней мере, 12 мес. Также нет необходимости корректировать дозу Везикара в зависимости от возраста пациента [15]. Помимо указанной выше селективности в отношении мочевого пузыря, важным свойством солифенацина (Везикара) является удобство приема — 1 раз в сутки, что, наряду с высокой безопасностью, существенно повышает приверженность к лечению со стороны пожилых пациентов [12, 13].

Общепринятые рекомендации по фармакологическому лечению ГМП основываются на применении *M*-холинолитиков, по существу, как патогенетически обоснованных средствах медиаторной терапии [1]. Однако коррекция расстройств мочеиспускания у больных пожилого возраста имеет свои особенности, так как сказывается влияние заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие артериальной гипертензии, неврологических расстройств, эндокринной патологии, хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Изменение рецепторного аппарата у больных этой возрастной группы, а значит и чувствительности к фармакологической терапии, также вносит свой весомый негативный вклад. Особенно проблемно назначение терапии в случае ГМП с пониженной сократительной способностью в фазе опорожнения, когда назначение *M*-холинолитиков у больных может способствовать формированию обструктивного мочеиспускания. При детрузорно-сфинктерном дисбалансе, например вследствие неврологической патологии, препараты этой группы также могут приводить к вышеуказанному синдрому. В известной доле случаев, затрудненное мочеиспускание становится основной причиной,

по которой приходится прекращать применение *M*-холинолитиков [6].

Исходя из этого, можно предположить, что совместное назначение *M*-холинолитиков и α_1 -адреноблокаторов как сосудистых препаратов вполне обосновано для лечения синдрома императивного мочеиспускания — основного проявления ГМП. Блокада α_1 -адренорецепторов шейки мочевого пузыря, как показал клинический опыт применения препаратов этой группы, в данном случае является вполне оправданным, так как способствует устранению ирритативного синдрома, свойственного пожилым пациентам [3–5, 7].

О значении α_1 -адреноблокаторов в лечении ГМП на сегодня нет единого мнения. Патогенетическое обоснование использования этих препаратов состоит в их способности улучшать кровообращение мочевого пузыря, что увеличивает его эффективную емкость и устраняет неадаптированные сокращения детрузора. Снижается тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря в фазу накопления, кроме того, улучшается взаимодействие детрузора и сфинктера, восстанавливается адаптационная способность мочевого пузыря, снижается число императивных позывов и эпизодов инконтиненции [4, 5]. α_1 -адреноблокатор теразозин (Сетегис) устраняет повышенный тонус мускулатуры шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры, нормализуя эвакуаторную функцию, улучшает энергетический метаболизм и адаптационные свойства детрузора путем активации органо-кровообращения, улучшает накопительную способность мочевого пузыря. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии, ноктурии и императивного недержания мочи.

Таким образом, назначение α_1 -адреноблокаторов можно рассматривать как патогенетическую терапию, направленную на восстановление свойств детрузора. Действуя несимптоматически, как *M*-холинолитики, подавляющие симптомы ГМП, теразозин (Сетегис) восстанавливает нормальное мочеиспускание, устраняя зависимость пациента от фармакологических средств [2, 7].

При сочетании тренировки мочевого пузыря и медикаментозной терапии повышается эффективность лечения ГМП. Преимуществами немедикаментозных методов лечения являются практически полное отсутствие побочных эффектов и ограничений к последующим видам лечения, а

также возможность их применения вместе с медикаментозной терапией [13]. В случае хорошей приверженности пациента лечению уменьшается число эпизодов и объемы потерь, и континенция достигается раньше.

Одной из разновидностей поведенческой терапии является гимнастика мышц тазового дна по А.Кегелю [17]. Её обычно назначают больным со стрессовым недержанием мочи, однако при ГМП упражнения помогают больным подавлять произвольные сокращения детрузора и одновременно контролировать запирательный механизм уретры, восстановить фазы физиологического наполнения и опорожнения мочевого пузыря, они улучшают кровообращение в органах малого таза. Гимнастику рекомендуют проводить ежедневно несколько раз в день в разных положениях (лежа, сидя или стоя) [13]. По некоторым данным, эффективность лечения недержания мочи с помощью тренировки мочевого пузыря составляет 44–70% [8, 9]. При стрессовом недержании положительный результат после трехмесячной тренировки мочевого пузыря мы отметили у 66,7% женщин, из них 39,6% констатировали «улучшение» и 27,1% — «значительное улучшение», эффект от лечения может сохраняться до 9 мес после завершения тренировок [10].

Цель работы — сравнительная оценка эффективности лечения *M*-холинолитиком солифенацином (Везикар) как в монотерапии, так и в комбинации с α_1 -адреноблокатором теразозином (Сетегис) или тренировкой мочевого пузыря у пациентов пожилого возраста с ГМП с ургентным и смешанным типом недержания мочи [8, 13].

Материалы и методы

Обследованы и пролечены 126 пациентов (61 мужчина и 65 женщин) с симптомами ГМП, средний возраст больных — $70 \pm 0,6$ года (50–92 года), из них 32 (25,4%) пациента до 60 лет и 94 (74,6%) — старше 60 лет.

Все пациенты вели дневник мочеиспускания, отмечая частоту мочеиспускания, императивных позывов, ургентного недержания мочи в течение 3 сут. Учащение мочеиспускания в дневное время отметили 124 (98,4%) пациента, учащение мочеиспускания ночью — 122 (96,8%); императивные позывы днем — 105 (83,3%) пациентов; императивные позывы в ночное время — 85 (67,7%). Ургентное недержание мочи в дневное время выявлено у 85 (67,7%) пациентов, такая же тенденция

отмечена и в ночное время — 82 (65,1%) пациента. Стрессовое недержание мочи выявлено у 80 (63,5%) пациентов.

Число мочеиспусканий у исследуемых пациентов с ГМП за 3 сут варьировало от 20 до 88 раз и составило в среднем $33,4 \pm 0,6$ раза. Число ночных мочеиспусканий — 0–22 ($8 \pm 0,2$). Число императивных позывов составляло $12,4 \pm 0,5$ раза с диапазоном варьирования 0–76, в ночное время — $2,7 \pm 0,1$ раза с диапазоном варьирования 0–20. Число эпизодов ургентного недержания мочи (за 3 сут) составило $3,1 \pm 0,3$ (0–46) и $0,6 \pm 0,1$ (0–19), соответственно, в дневное и ночное время.

На основании предъявляемых жалоб, анализа анкет мочеиспускания в зависимости от типа недержания мочи выделили две основные группы больных: 46 (36,5%) пациентов с ургентным недержанием мочи и 80 (63,5%) — с ургентным недержанием мочи в сочетании со стрессовым (смешанное).

Для установления выраженности симптомов ГМП и их влияния на качество жизни пациентов в наших исследованиях проводили анкетирование по шкале КНҚ (King's Health Questionnaire).

Нарушения уродинамики по данным урофлоуметрии у пациентов выражались в уменьшении эвакуаторной способности мочевого пузыря, на что указывали в сравнении с нормальными показателями удлинение времени мочеиспускания в 2,23 раза ($19,7 \pm 0,4$ против $8,77 \pm 0,66$ с), снижение максимальной объемной скорости потока мочи в 1,7 раза ($17,9 \pm 0,7$ против $29,91 \pm 2,18$ мл/с). Накопительная способность мочевого пузыря также страдала, о чем свидетельствует в 2 раза сниженный объем выделенной мочи в сравнении с нормой ($67,2 \pm 3,2$ против $138,11 \pm 11,63$ мл).

Проведенное уродинамическое обследование больных с ГМП в целом позволило установить,

что у 57,1% пожилых пациентов была снижена цистометрическая емкость от 50 до 140 мл, в среднем составляла 100 мл, что свидетельствует о сниженной накопительной функции мочевого пузыря. У 82,5% пациентов выявлена гиперактивность детрузора, что проявлялось наличием непроизвольных детрузорных сокращений в фазу наполнения мочевого пузыря (спонтанных либо спровоцированных).

После диагностического обследования всем больным с ГМП в зависимости от типа недержания мочи была назначена соответствующая терапия. Пациенты с ургентным недержанием мочи получали монотерапию солифенацином (1-й вариант), а пациенты со смешанным недержанием мочи — терапию солифенацином в комбинации с теразозином (2-й вариант) или терапию солифенацином в комбинации с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант).

Монотерапию солифенацином (Везикар) проводили в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед. При комбинированной терапии солифенацин (Везикар) назначали также в дозе 5 мг/сут, а теразозин (Сетегис) — по 1 мг 2 раза в сутки. При комбинированной терапии с тренировкой мочевого пузыря солифенацин (Везикар) назначали в дозе 5 мг/сут. Продолжительность терапии также составила 12 нед. В каждом варианте лечения, наряду с пожилыми пациентами, обследовали пациентов до 60 лет с ГМП.

Результаты и обсуждение

После окончания 12-недельного курса трех вариантов лечения у больных с ГМП отмечали значительное улучшение состояния в сравнении с показателями до лечения (табл. 1). При этом, по дневникам наблюдений пациентов, наибольшая эффективность результатов лечения отмечена при

Таблица 1

Сравнительная оценка эффективности вариантов лечения на основании дневников наблюдений пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, ГМП (12-я неделя)

Вариант лечения	Эффективность лечения ГМП, %							
	пациенты до 60 лет, n=32				пациенты старше 60 лет, n=94			
	высокая	средняя	низкая	без эффекта	высокая	средняя	низкая	без эффекта
1-й — солифенацин	68,8	25,0	6,3	0	63,3	23,3	6,7	6,7
2-й — солифенацин + теразозин	87,5	12,5	0	0	84,4	9,4	3,1	3,1
3-й — солифенацин + тренировка мочевого пузыря	75,0	12,5	0	6,3	71,9	15,6	6,3	6,3

комбинированной терапии солифенацином и теразолином (2-й вариант). В возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет она была близкой и составила, соответственно, 87,5 и 84,4%. После лечения солифенацином в сочетании с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) эффективность лечения также была высокой — 75 и 71,9%, соответственно. В результате монотерапии солифенацином (1- вариант) эффективность лечения была 68,8 и 63,3%, соответственно.

Сравнительный анализ показал, что эффективность лечения солифенацином в комбинации с теразолином (2-й вариант) и в комбинации с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) у пациентов с ГМП до 60 лет/старше 60 лет была, соответственно, на 18,7/21,1% (в среднем на 20%) и 6,2/8,6% (в среднем на 7,5%) выше, чем после монотерапии солифенацином (1-й вариант).

Доля пациентов старше 60 лет, указавших на отсутствие эффективности лечения, была незначительной в 1-м варианте и составила 6,7%; во 2-м — 3,1%, в 3-м — 6,3%. У пациентов до 60 лет отсутствие эффекта лечения было отмечено только у 1 пациента (6,3%) в 3-м варианте. Это было обусловлено тем, что данный пациент нерегулярно выполнял упражнения по тренировке мочевого пузыря, а также нерегулярно принимал солифенацин, начиная с 8-й недели лечения.

Существенную положительную динамику по данным за 3 сут отмечали и при анализе показателей дневника мочеиспусканий. В среднем по всем трем вариантам лечения число мочеиспусканий за

3 сут уменьшилось на 38,6% ($p < 0,05$), а эпизодов ургентного недержания мочи — на 51% ($p < 0,05$). При этом у пациентов старше 60 лет после лечения солифенацином (1-й вариант) число мочеиспусканий за 3 сут достоверно уменьшилось на 30,38% ($p < 0,05$), солифенацином в комбинации с теразолином (2-й вариант) — на 43,2% ($p < 0,05$), солифенацином в комбинации с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) — на 42,2% ($p < 0,05$). Одновременно число ночных мочеиспусканий снизилось на 17,39; 22,80 и 21,73%, соответственно ($p < 0,05$), рис. 1.

Также по выбранным вариантам лечения отмечена положительная динамика по снижению числа императивных позывов в дневное (< на 30,88; 39,7 и 37,7%, $p < 0,05$) и ночное время (< на 27; 47,82 и 47,82%, $p < 0,05$).

Число ургентных эпизодов недержания мочи к 12-й неделе при лечении солифенацином (1-й вариант) снизилось на 28% ($p < 0,05$), солифенацином в комбинации с теразолином (2-й вариант) — на 66,7% ($p < 0,05$), солифенацином в сочетании с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) — на 58,2% ($p < 0,05$). При этом число ургентных эпизодов недержания мочи в ночное время снизилось, соответственно, на 38,24; 50 и 50% ($p < 0,05$).

Число эпизодов стрессового недержания мочи после лечения солифенацином в комбинации с теразолином (2-й вариант) и солифенацином в сочетании с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) достоверно уменьшилось, соответственно, на 50 и 57,84% ($p < 0,05$), см. рис. 1.



Рис. 1. Сравнение эффективности вариантов лечения по уменьшению клинических симптомов (данные за 3 сут) у пациентов старше 60 лет с гиперактивным мочевым пузырем (12 нед), $n=94$

У пациентов до 60 лет с ГМП наблюдали аналогичную тенденцию по снижению показателей клинических симптомов после 12-недельного лечения (рис. 2), что свидетельствует об эффективности выбранных вариантов терапии для разных возрастных групп.

Изменения уродинамических показателей у больных старше 60 лет и до 60 лет, получавших комбинированную медикаментозную терапию (2-й вариант), были близки к показателям у пациентов, получавших комбинированное медикаментозное и немедикаментозное лечение (3-й вариант). Увеличение объемов наполнения мочевого пузыря к первому (V1), нормальному (V2) и сильному позывам (V3) на мочеиспускание, а также повышение максимальной цистометрической емкости (Vmax) у пациентов, пролеченных 2-м и 3-м вариантами в сравнении с исходными значениями, было на 10–18 % выше, чем у пациентов, получавших монотерапию солифеназином (1-й вариант), рис. 3, 4.

Так, после 12 нед лечения объем жидкости, вызывавший первый позыв на мочеиспускание (V1), у пациентов старше 60 лет, получавших монотерапию солифеназином (1-й вариант), вырос на 31,3 % (с 70,3±6,3 до 92,3±8,4 мл); у пациентов, получавших комбинированную терапию солифеназина с теразозином (2-й вариант), — на 41,2 % (с 75,3±6,3 до 106,3±8,4 мл); у получавших терапию солифеназином в комбинации с трениров-

кой мочевого пузыря (3-й вариант) — на 35,06 % (с 71,3±6,3 до 96,3±8,4 мл).

Объем жидкости, вызывавший сильный позыв на мочеиспускание (V3), у пожилых пациентов в указанных вариантах лечения вырос, соответственно, на 27,7 % (с 153,6±10,4 до 201,4±12,5 мл), на 43,65 % (с 155,6±10,4 до 220,4±12,5 мл) и на 40,43 % (с 153,8±10,4 до 209,4±12,5 мл), а показатель максимального объема выделенной мочи (Vmax) — на 34,9 % (с 204,1±13,5 до 296,4±16,7 мл), на 46,49 % (с 219,4±7,1 до 321,4±16,7 мл) и на 44,63 % (с 212,1±13,5 до 307,4±16,7 мл), соответственно. Эти изменения имели статистически значимую разницу в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$). У пациентов до 60 лет наблюдали аналогичную закономерность изменения уродинамических показателей (см. рис. 4).

Через 12 нед терапии время мочеиспускания (TQ) у пациентов старше 60 лет, получавших монотерапию солифеназином (1-й вариант), уменьшилось на 43,8 % (с 19,6±0,4 до 11,0±0,4 с), у пациентов до 60 лет — на 45,7 % (с 19,7±0,4 до 10,7±0,4 с). Таким образом, в обеих сравниваемых возрастных группах наблюдали достоверные изменения ($p < 0,05$) одинаковой направленности и эффективности.

В группе больных, которым проводили комбинированную медикаментозную терапию (2-й вариант), TQ в соответствующих возрастных группах

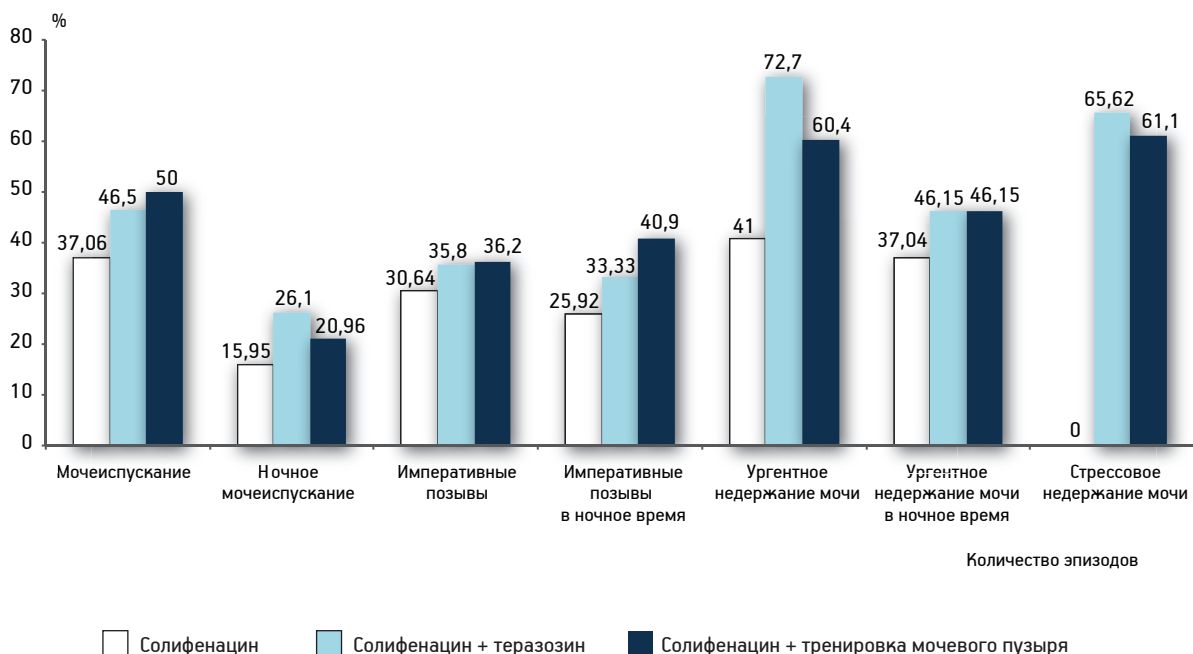


Рис. 2. Сравнение эффективности вариантов лечения по уменьшению клинических симптомов (данные за 3 сут) у пациентов до 60 лет с гиперактивным мочевым пузырем (12 нед), $n=32$

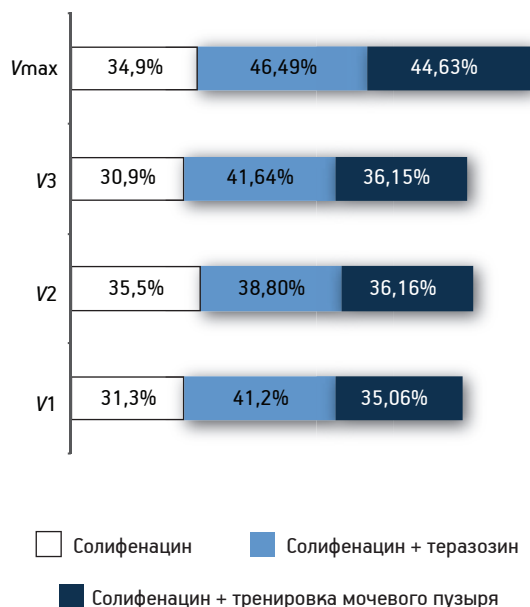


Рис. 3. Сравнительный анализ увеличения объема наполнения мочевого пузыря у пациентов старше 60 лет с гиперактивным мочевым пузырем в зависимости от варианта лечения (12 нед), n=94

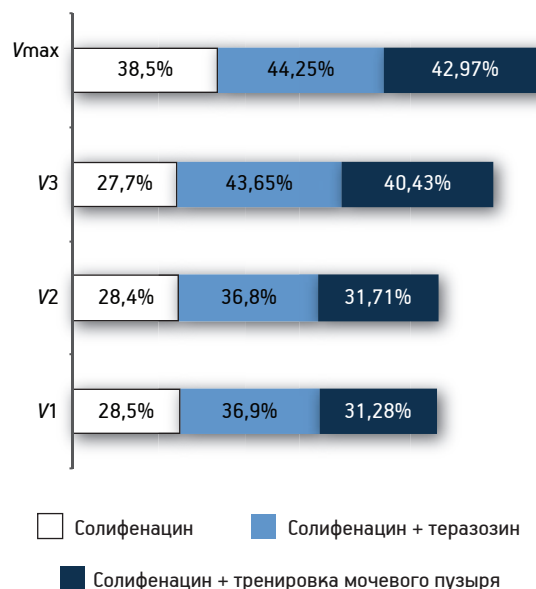


Рис. 4. Сравнительный анализ увеличения объема наполнения мочевого пузыря у пациентов до 60 лет с гиперактивным мочевым пузырем в зависимости от варианта лечения (12 нед), n=32

уменьшилось на 45,4 % (с $19,6 \pm 0,4$ до $10,7 \pm 0,4$ с) и на 48,47 % (с $19,6 \pm 0,4$ до $10,1 \pm 0,4$ с), а в группе больных, пролеченных солифенацином в сочетании с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант), — на 44,4 % (с $19,6 \pm 0,4$ до $10,9 \pm 0,4$ с) и на 47,7 % (с $19,7 \pm 0,4$ до $10,3 \pm 0,4$ с), соответственно. Как видно, во всех вариантах лечения результаты были практически одинаковыми (в интервале 43–49 %, $p < 0,05$).

Похожие результаты во всех вариантах терапии были получены по показателю объема выделенной

мочи ($V_{\text{сomp}}$). В сравнении с исходными значениями, объем выделенной мочи у пациентов старше 60 лет увеличился на 116–138 % (или в 2,3 раза) и составил в среднем $155,4 \pm 1,9$ мл (исх. $67,2 \pm 3,2$ мл; норма $138,11 \pm 11,63$ мл), рис. 5.

Максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{max}) после курса монотерапии солифенацином (1-й вариант) увеличилась у пациентов старше 60 лет на 26,9 %, у пациентов до 60 лет — на 24,3 %; во 2-м варианте у пациентов старше 60 лет — на 51,7 %, у пациентов до 60 лет — на 39,1 %; в 3-м варианте — у пациентов старше

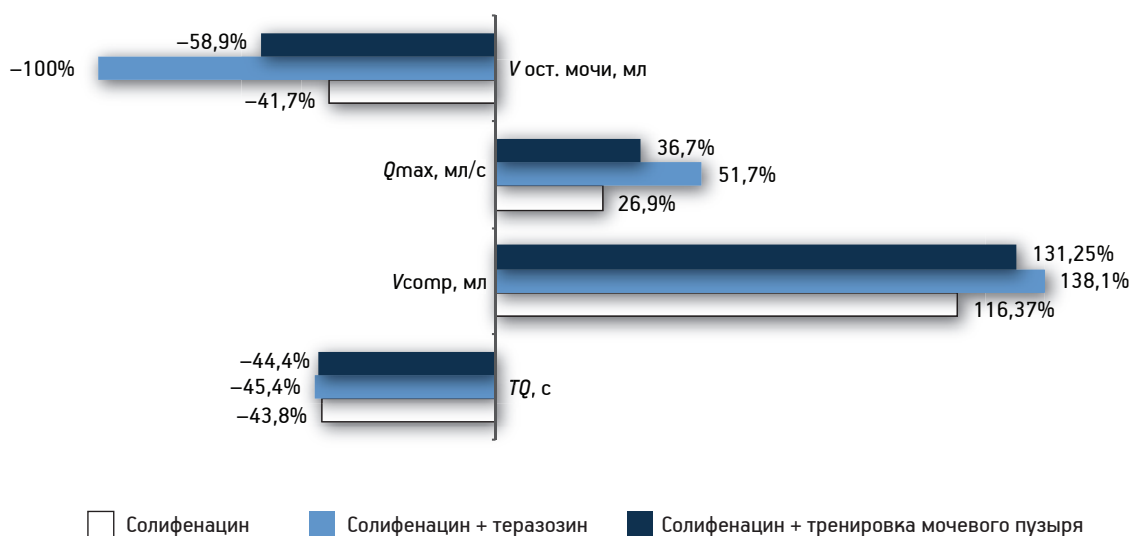


Рис. 5. Динамика функционального состояния нижних мочевых путей у пациентов старше 60 лет с гиперактивным мочевым пузырем в зависимости от варианта лечения (12 нед), n=94

60 лет — на 36,7 %, у пациентов до 60 лет — на 24,3 %.

Ультразвуковой мониторинг не выявил остаточной мочи ($V_{ост.}$, мл) ни у одного больного обеих возрастных групп, принимавших комбинированную медикаментозную терапию (2-й вариант), а у пациентов после лечения 1-м и 2-м вариантами количество остаточной мочи уменьшилось почти в 2 раза (на 41,7 и 58,9 %, соответственно, $p < 0,05$), см. рис. 5.

Переносимость лечения солифенацином (5 мг/сут) и теразозином (2 мг/сут) была удовлетворительной. Ни один из 126 больных не прекратил лечения досрочно из-за развития побочных эффектов. Самым частым побочным эффектом являлась сухость во рту, которая была отмечена у 18,75–25 % больных до 60 лет и у 21,88–23,3 % больных старше 60 лет. Реже наблюдали запоры (соответственно, у 12,5 и 9,37–13,3 % больных) и тошноту (соответственно, у 6,25–12,5 и 9,38–12,5 % больных). У 3,13 % больных старше 60 лет отмечено нарушение четкости зрения. Используемая дозировка теразозина (2 мг/сут) не сопровождалась побочным эффектом по усилению стрессового недержания мочи. Таким образом, ни в одном варианте лечения не выявлено побочных эффектов тяжелой степени, что послужило бы причиной отмены назначенной терапии (табл. 2).

Для установления выраженности симптомов ГМП и их влияния на качество жизни пациентов после лечения проводили анкетирование всех пациентов по шкале КНҚ в четырех контрольных точках: до лечения и на 4-й, 8-й, 12-й неделе лечения. Анализ ответов на вопрос № 1 анкеты КНҚ «Общая оценка здоровья» к концу курса лечения показал, что только 6 % от общего количества пациентов оценивали общее состояние здоровья как «плохое» и «очень плохое» (до лечения 27 %), «среднее» — 26 % пациентов (до лечения 65 %),

«очень хорошее» и «хорошее» — 68 % пациентов (до лечения 8 %), рис. 6.

Сравнительный анализ результатов оценки пациентами собственного здоровья (до и после лечения) показал, что к концу курса лечения доля пациентов, оценивавших свое здоровье как «очень хорошее» и «хорошее», возросла на 60 % (с 8 до 68 %, $p < 0,05$); доля пациентов, указывавших на «среднее» состояние, уменьшилась на 39 % (с 65 до 26 %, $p < 0,05$), а доля пациентов с «плохим» и «очень плохим» здоровьем уменьшилась на 11 % (с 27 до 6 %, $p < 0,05$). Из полученных данных видно, что по результатам лечения произошло перераспределение числа пациентов из категорий «среднее», «очень плохое» и «плохое» в категорию «очень хорошее» и «хорошее».

В результате анализа ответов пациентов на вопросы q1–q21 по шкале КНҚ до и после 12-недельного курса лечения было установлено, почти вдвое уменьшилась доля пациентов, указывавших на влияние ГМП на общую оценку их здоровья (с 100 до 51 %). Доля пациентов, отметивших влияние нарушений мочеиспускания на здоровье, снизилась на 51,4 % (с 99,4 до 48 %), рис. 7.

Количество пациентов, свидетельствующих об ограничении в повседневных занятиях, снизилось в 2 раза (с 80,9 до 41 %). Ограничения в физической и социальной активности стали чувствовать на 31,4 % пациентов меньше, чем до лечения (с 67,4 до 33 %). Доля пациентов, указывавших на нарушение сна, снизилась на 58,4 % (с 98,4 до 40 %). Ухудшение эмоционального состояния отметили 40 % пациентов (до лечения 89 %) и личных отношений — 32 % (до лечения 40,5 %).

Отмечено улучшение параметров качества жизни практически по всем блокам вопросов шкалы КНҚ через 4, 8 и 12 нед лечения. Показатели суммы баллов всех шкал через 12 нед лечения были ниже показателей до лечения, что свидетельствует о субъективно положительной оценке больными

Таблица 2

Побочные эффекты, отмеченные в ходе исследования, % от выборки

Побочный эффект	Ургентное недержание мочи		Ургентное недержание мочи в сочетании со стрессовым			
	1-й вариант		2-й вариант		3-й вариант	
	до 60 лет	старше 60 лет	до 60 лет	старше 60 лет	до 60 лет	старше 60 лет
Сухость во рту	18,75	23,30	25,0	21,88	25,0	21,88
Запоры	12,50	13,30	12,5	12,50	12,5	9,37
Тошнота	6,25	10,0	12,5	9,38	12,5	12,5
Нарушение четкости зрения	0	3,33	0	3,13	0	3,13

динамики своего самочувствия. Оценка качества жизни после терапии, выставленная самими пациентами, составила $4,23 \pm 0,33$ по пятибалльной шкале, что свидетельствует об устойчивом эмоциональном состоянии и настрое пациентов на положительный результат, а также о преобладании положительных эмоций. При этом несколько высокие результаты по улучшению качества жизни наблюдали при комбинированной терапии солифенацином с теразозином (2-й вариант), а также солифенацином с тренировкой мочевого пузыря (3-й вариант) в сравнении с монотерапией солифенацином (1-й вариант).

Результаты, полученные в конце курса при заполнении опросника больными обеих групп, показали, что по клиническим и уродинамическим показателям между вариантами лечения не было статистически значимой разницы ($p > 0,1$), кроме показателя количества остаточной мочи и объема мочевого пузыря при первом нестабильном сокращении детрузора ($p < 0,05$) во 2-м варианте. При этом назначение солифенацина в применяемой дозе 2 мг/сут во 2-м варианте не зафиксировало увеличения эпизодов стрессового недержания мочи (то есть назначение теразозина не привело к усугублению состояния пожилых пациентов).

Однако уже через 12 нед (3 мес) после окончания терапии результаты сравниваемых вариантов лечения статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,05$). При этом в более выгодном положении оказались пациенты, получавшие комбинированную терапию (2-й и 3-й варианты).

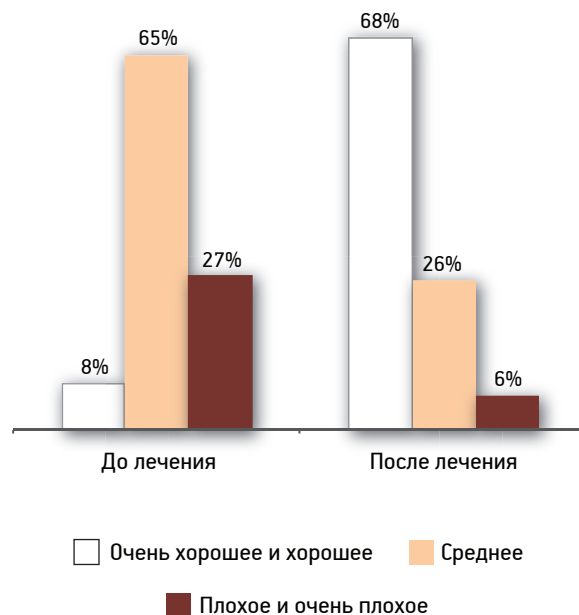


Рис. 6. Сравнительный анализ результатов оценки пациентами с гиперактивным мочевым пузырем собственного здоровья до и после лечения по шкале KHO, n=126

Сравнительный анализ результатов, полученных в этот период наблюдения, показал, что у пациентов после монотерапии солифенацином (1-й вариант) все оцениваемые показатели приблизились к исходным данным, то есть через 3 мес эффект от лечения пропал и у большинства пожилых пациентов отмечался рецидив заболевания. Во 2-м и 3-м вариантах, наоборот, даже через 3 мес после терапии оцениваемые показатели были на уровне данных, полученных в конце лечения, то есть применение



Рис. 7. Качество жизни больных пожилого возраста с гиперактивным мочевым пузырем по результатам оценки с помощью анкеты KHO, n=126

комбинированной терапии позволило увеличить период ремиссии у данных пациентов.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод об эффективности сравниваемых вариантов терапии при ургентном и смешанном недержании мочи. 12-недельный курс терапии *M*-холинолитиком солифенацином, а также в комбинации с α_1 -адреноблокатором теразозином или тренировкой мочевого пузыря являются эффективными и безопасными методами лечения гиперактивного мочевого пузыря у лиц пожилого возраста. Вместе с тем, комбинированная терапия, включающая *M*-холинолитик в сочетании с α_1 -адреноблокатором или тренировкой мочевого пузыря, позволяет вдвое увеличить период ремиссии у пожилых пациентов со смешанным недержанием мочи после окончания курса лечения.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи // Урология. 1999. № 5. С. 44–47.
2. Аполихина И.А., Ромих В.В., Андикян В.М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин // Урология. 2005. № 5. С. 72–76.
3. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕПРА, 2001.
4. Гомберг В.Г., Надь Ю. Т. Применение теразозина (Сетегис) в лечении гипотензивного мочевого пузыря у пожилых женщин // Урология. 2006. № 5. С. 63–71.
5. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., Ефимова В.В. Применение теразозина (Сетегис) в лечении гипотензивного мочевого пу-

зыря и ургентной инконтиненции у пожилых женщин // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 9. С. 2–3.

6. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилова Т.И., Абдуллаева С.К. Роль α_1 -адреноблокатора альфузозина в лечебно-диагностическом алгоритме ведения женщин с гиперактивным мочевым пузырем и отборе больных для лечения *M*-холинолитиками // Урология. 2005. № 1. С. 44–47.

7. Данилова Т.И., Петров С.Б., Данилов В.В. Недержание мочи при напряжении и α_1 -адреноблокаторы: теоретическое обоснование концепции консервативной терапии // Эффективная фармакотер. в урол. 2010. № 4. С. 42–48.

8. Демидко Ю.Л., Безруков Е.А., Бутнару Д.В., Демидко Л. С. Тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии // В сб.: Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: Материалы X Регионарной науч.-практич. конф. урологов Западной Сибири. Барнаул, 2011. С. 191–193.

9. Ибинаева И. С. Научное обоснование разработки алгоритма ведения женщин с недержанием мочи: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011.

10. Ибинаева И.С., Аполихина И.А., Махмеджанова Ф.Н., Муслимова С.З. Солифенацин в лечении больных с гиперактивным мочевым пузырем: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Урология. 2012. № 5. С. 24–29.

11. Касян Г.Р. Гибкий подход к назначению солифенацина: кому и когда? // Урология. 2013. № 5. С. 92–95.

12. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение гиперактивности мочевого пузыря: Дис. докт. мед. наук. М., 2007.

13. Мазо Е.Б., Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевого пузырь у больных пожилого возраста // Урология. 2006. № 6. <http://uro.ru/article/550.html>.

14. Петров С.Б., Лоран О.Б., Куренков А.А. Оценка и лечение недержания мочи. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации урологов: Метод. рекомендации. М., 2004.

15. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевого пузырь у женщин. М.: МедПрессИнформ, 2003.

16. Умедзима Х., Охи Х., Сайто К., Такетани Б. Стабильная, состоящая из частиц фармацевтическая композиция, содержащая солифенацин и его соль: Патент на изобретение RU 2397767 26.12.2005.

17. Kegel A. H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles // J. Obstet Gynec. 1948. Vol. 56(2). P. 238–248.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 148–156

S. O. Sosnovskiy, V. Kh. Kheyfets, O. F. Kagan

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER IN ELDERLY PATIENTS

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

The effectiveness of overactive bladder treatment with *M*-cholinoblocker solifenacin (Vesicare) as monotherapy and in combination with α_1 -adrenoblocker terazosin (Setegis) or bladder training in elderly patients was evaluated. The results of 12 weeks treatment in all treatment modality groups were comparable. Use of solifenacin in combination with α_1 -adrenoblocker in comparison to solifenacin monotherapy resulted in longer symptoms remission.

Key words: *urgent incontinence, mixed urinary incontinence, combined therapy*

А. В. Литынский¹, Э. Д. Катаева², В. Х. Хейфец², О. Ф. Каган², Г. Г. Шагинян³

ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ГЕРИАТРИИ

¹ АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 141408 Химки Московской обл., мрн. Планерная, стр. 14/3; ² Клиника «ОРКЛИ», 199178 Санкт-Петербург, Средний пр., 48/27; ³ Филиал № 1 Медицинского центра Министерства обороны, 141408 Химки Московской обл., мрн. Планерная, стр. 14/1; e-mail: surger2@mail.ru

В статье представлен обзор по проблеме варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ) у женщин пожилого возраста, которая является тяжелым страданием для женщины, особенно в пожилом возрасте, способствует ее социальной дезадаптации, психоэмоциональным расстройствам и возникновению хронических тазовых болей, обусловленных варикозной трансформацией тазовых вен. Несмотря на 150-летнюю историю заболевания, до настоящего времени нет четких представлений о его клинической картине и, что наиболее важно, способах лечения этого недуга. В этой связи представляется крайне актуальным исследование в области своевременной диагностики и адекватного лечения ВБВМТ с учетом многообразия течения и клинических проявлений данной патологии.

Ключевые слова: варикозная болезнь, вены малого таза, женщины, пожилой возраст

Заболевания, ассоциированные с болями в низу живота, относятся к самым распространенным категориям гинекологических болезней у женщин репродуктивного возраста. По мнению многих исследователей и клиницистов, одной из ведущих причин хронической тазовой боли у женщин следует считать тазовое венозное полнокровие. Его медико-социальная значимость обусловлена затруднениями в диагностике, существенным снижением качества жизни пациенток и драматическими последствиями нарушений яичникового кровотока. Варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) характеризуется отсутствием специфических симптомов и типичных признаков при специальном гинекологическом исследовании, при этом у 50–80 % больных заболевание сопровождается диспареунией, у 15–30 % — дисменореей, у 2–15 % создает предпосылки к нарушению репродуктивной функции, преимущественно бесплодию [1, 4, 10].

Частота ВБВМТ, по данным разных авторов, составляет 5–80 %. Столь высокую амплитуду колебаний данного показателя отчасти можно объяснить отсутствием четкого алгоритма диагностического поиска. Для диагностики ВБВМТ, помимо трактовки клинических и анамнестических данных, применяют ультрасонографию, венографию, КТ и МРТ, лапароскопию, однако ценность и место каждого метода все еще окончательно не определены.

Частота развития ВБВМТ обусловлена возрастом пациенток, локализацией процесса, а также наличием сопутствующей гинекологической патологии. Так, у девушек моложе 17 лет число случаев ВБВМТ составляет 19,4 %, а в перименопаузе этот показатель возрастает до 80 %. Чаще всего регистрируют варикозное расширение вен яичников (80 %), тогда как варикозное расширение вен широкой связки матки встречается только у 1 % женщин [11, 12].

Варикозная болезнь вен малого таза у пожилых женщин как клиническая проблема. ВБВМТ все еще остается недостаточно изученной проблемой, несмотря на то, что в современной литературе приводится несколько тысяч наблюдений успешной диагностики и лечения этой патологии. К сожалению, незаслуженно мало внимания уделяется этой проблеме в гериатрической практике, несмотря на то, что это заболевание может стать причиной длительных болей в животе.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились единичные публикации о возможном развитии ВБВМТ неокклюзионного генеза. Было установлено, что клиническими проявлениями этого заболевания являются варикозно расширенные париетальные вены таза и синдром переполнения кровью тазовых органов (*pelvic*

congestion syndrome). Большинство исследователей основной причиной синдрома считают клапанную недостаточность яичниковых вен с рефлюксом крови, которая вызывает нарушение функции матки и ее придатков [1, 9, 12, 14].

Выделяют следующие непосредственные этиологические факторы ВБВМТ: сдавление тазовых вен извне (в том числе и при изменении положения матки, приводящей к перегибу широких маточных связок, затрудняющему отток венозной крови); дисплазия или окклюзия овариальных вен, ранее не выявленный тромбоз тазовых вен; артериовенозная дисплазия глубоких вен нижних конечностей. Вторым по значимости фактором, по данным автора, является клапанная недостаточность яичниковых вен, приводящая к рефлюксу крови и флебогипертензии в венозных сплетениях малого таза [11, 12, 14].

Проявления синдрома хронических тазовых болей у женщин связаны с локализацией варикозно расширенных вен. По мнению ряда исследователей, синдром хронических тазовых болей обусловлен сосудистыми изменениями, а именно — варикозным застоем при недостаточном лечении варикозных узлов полости малого таза. Первичное варикозное расширение вен малого таза связано с синдромом тазовой боли. ВБВМТ может быть вторичной и в 57 % случаев сочетаться с варикозной болезнью нижних конечностей и хроническим геморроем.

Клинические проявления ВБВМТ достаточно многообразны. Ведущим симптомом является возникновение болей в нижних отделах живота. В литературе эти боли описываются как тянущие, ноющие, тупые, «пекущие», жгучие с иррадиацией в нижние конечности, возникающие после длительных статических и динамических нагрузок [2, 14].

Боли зачастую охватывают гипогастральную область, иррадируют в пах, бедро, обостряются вместе с появлением симптомов флебита варикозно расширенных вен нижних конечностей. Вторым по значимости проявлением ВБВМТ является диспареуния, которая может приводить к вагинизму и боязни полового сношения, что серьезно ухудшает психосоматическое состояние больных и часто служит причиной семейных конфликтов. У многих больных можно выявить наличие выраженных, заметных даже неспециалисту, нарушений психической сферы, которые проявляются бессонницей, раздражительностью, повышенной тревожностью,

а в более тяжелых случаях — явной или замаскированной депрессией. Из-за многообразия клинических проявлений варикоз малого таза приходится дифференцировать с целым рядом заболеваний: гинекологических (аднексит, эндометриоз), урологических (цистит, мочекаменная болезнь), хирургических (язвенный колит, геморрой, болезнь Крона), ортопедических (остеохондроз, коксартроз), инфекционных (энтерит, энтероколит) [2, 11, 14].

Для многих врачей, незнакомых с особенностями ВБВМТ, ее диагностика является «клинической экзотикой». Сложность заключается в том, что заболевание часто протекает «под маской» воспалительного процесса во внутренних гениталиях, а обычная противовоспалительная терапия практически неэффективна. Полиморфизм клинических проявлений также маскирует ВБВМТ под эндометриоз, опущение внутренних гениталий, травматические невралгии после операций на органах малого таза, а также под некоторые экстрагенитальные заболевания: цистит, колит, болезнь Крона, пояснично-крестцовый радикулит, невралгию копчикового сплетения, даже патологию тазобедренного сустава [14].

К сожалению, варикозную болезнь нередко рассматривают как изолированное заболевание. Между тем, без своевременного адекватного лечения заболевание, которое сопровождает пациентку на протяжении всей жизни, постепенно прогрессирует и со временем приводит к существенному снижению качества жизни в пожилом возрасте.

В целом, по данным литературы, заболевание встречается у 12–80 % женщин. Частота ВБВМТ существенно зависит от возраста женщины. У женщин старшей возрастной группы высокий риск развития ВБВМТ, когда она часто сопутствует другим заболеваниям. Болезнь часто сопровождается воспалительными процессами внутренних половых органов, опущение матки и стенок влагалища. Пациентки пожилого возраста с ВБВМТ достоверно чаще, чем в контрольных группах, отмечают боли в нижних отделах живота, что подчеркивает значимость данного симптома для диагностического поиска [14].

Обзор методов диагностики варикозного расширения вен малого таза. При вагинальном исследовании у большинства пациенток возможна болезненность при пальпации внутренних стенок малого таза, определяются тяжи и узелки вен,

цианоз стенок влагалища. «Золотым стандартом» в диагностике ВБВМТ является УЗИ венозной системы. Для исследования тазовых вен у больных с варикозом наружных половых органов рекомендуется применять трансвагинальное и трансабдоминальное исследования, так как отсутствие клинической картины тазового венозного полнокровия не исключает варикозную трансформацию внутритазовых вен. Это исследование позволяет надежно диагностировать расширение и рефлюкс крови по гонадным и висцеральным тазовым венам. В ряде случаев у пациенток выявляют дилатацию указанных сосудов, однако клинически себя никак не проявляющих и не влияющих на женскую фертильность [2, 3, 5].

Необходимым условием полноценного обследования больных с атипично расположенными варикозными венами служит УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных и нижней полой вены для исключения посттромбофлебитической болезни и хронических окклюзий тазового и абдоминального венозных сегментов. Выявление последних является противопоказанием к хирургическим вмешательствам на подкожных и гонадных венах, которые выполняют роль естественных коллатералей, и их удаление или резекция может спровоцировать ухудшение венозного оттока из ног и малого таза [4, 7].

При УЗИ варикозно-расширенные вены определяются как чрезмерно извитые, «червеобразные», анэхогенные структуры, проходящие по ребру матки. Варикозное расширение магистральных (внутренних подвздошных) вен обуславливает появление на эхограммах анэхогенных образований с нечеткими контурами, проходящих по внутренним стенкам таза [8].

Главным критерием флебостаза в органах малого таза является увеличение диаметра основных венозных коллекторов — маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и дугообразных вен.

Диаметр висцеральных венозных сплетений варьирует от 0,5 до 1,5 см. Гонадные вены визуализируют обычно в сопровождении одноименной артерии. В нижней своей трети они располагаются вблизи с внутренней подвздошной артерией. Расширение яичниковых вен может колебаться от 0,6 до 1,5 см, при этом определяется выраженный ретроградный кровоток по сосуду во время проведения дыхательной пробы. Когда результаты исследования в горизонтальном положении больной

сомнительны, целесообразно выполнять трансвагинальное исследование в вертикальной позиции. В ходе трансабдоминального УЗИ рекомендуется исследовать состояние подвздошных, нижней полой и почечных вен. В ряде случаев удается выявить мезаортальную компрессию левой почечной вены, особенности анатомического строения почечных вен (удвоенная, подковообразная, ретроортальная). Неинвазивность и доступность этого диагностического метода позволяют рекомендовать его в качестве скринингового теста в выявлении ВБВМТ. К недостаткам метода относят его низкую информативность при нетипичном анатомическом строении гонадных вен, затруднение визуализации тазовых вен при выраженной пневматизации кишечника, сложностях в определении овариико-рениального и овариико-кавального соустьев [3–5].

Косвенным признаком выраженного флебостаза во внутренних половых органах служит появление в толще миометрия задней стенки матки расширенных внутриорганных (дугообразных) вен.

УЗИ предоставляет существенные возможности в диагностике нарушения венозной гемодинамики в органах малого таза у женщин, позволяя неинвазивно исследовать сосудистую систему в зоне интереса и проводить ее визуальный и количественный анализ [4]. Высокая диагностическая ценность УЗИ заключается в возможности выявления органического поражения венозной системы малого таза уже на этапе доклинических форм заболевания, позволяя наметить пути профилактики ВБВМТ уже на начальном этапе. Кроме того, данный метод обследования позволяет оценить результаты проводимого лечения.

Таким образом, основным критерием выраженного флебостаза в органах малого таза, который играет исключительную роль в диагностике ВБВМТ, является увеличение диаметра основных венозных коллекторов малого таза — маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен [3, 4, 8].

При расширении вен малого таза кривая скорости кровотока имеет как монотонную кривую, так и двухфазную. Нормативными параметрами среднего значения скорости в положении пациентки лежа являются: в правой подвздошной вене — $10,4 \pm 2,7$ см/с, вен в проекции широкой и воронко-тазовых связок — $9,1 \pm 2,6$ см/с. В норме эти показатели практически не меняются при использовании про-

бы с натуживанием. Венозный кровоток в дилатированных венах замедляется, что сказывается на параметрах скорости, которые значительно снижаются в пробе с натуживанием [2, 4, 7].

В норме, при доплерографии в спектральном режиме, в маточных венах регистрируют двухфазный кровоток, синхронизированный с дыханием. Среднее значение пиковой систолической скорости кровотока в маточных венах составляет $6,2 \pm 2,1$ см/с. С возрастом женщины средняя пиковая систолическая скорость венозного кровотока остается примерно на одном уровне.

Увеличивающийся объем циркулирующей крови в венозном бассейне органов малого таза, обусловленный ВБВМТ, сопровождается значительным снижением скорости кровотока в маточных венах. Диагностическим критерием ВБВМТ служит снижение пиковой систолической скорости венозного кровотока в маточных венах [3, 4, 8].

Расширение вен аркуатного сплетения редко бывает изолированным, как правило, это сочетается с варикозным расширением вен параметрия, овариального и прямокишечного сплетения, а также вен нижних конечностей, то есть является звеном варикозной болезни. Преимущественно выявляют расширение аркуатного сплетения у женщин, имеющих в анамнезе роды, однако это встречается и у нерожавших. В редких случаях отмечается расширение и радиальных вен.

В норме диаметр сосудов аркуатного сплетения менее 2 мм. При УЗИ расширение аркуатного сплетения представляет собой множественные анэхогенные включения округло-овальной или вытянутой формы, диаметр которых превышает 2 мм. Если в норме венозный кровоток имеет монофазный тип и линейная скорость не превышает 10 см/с, то в тех случаях, когда определяют значительное расширение просвета аркуатных вен, может появляться волнообразная форма спектральной кривой. При проведении пробы с натуживанием происходит не только снижение скоростных показателей, но даже может регистрироваться нулевая скорость кровотока [4, 5].

В сложных случаях «золотым стандартом» диагностики этой патологии остаются селективная овариография и тазовая флебография. Данные исследования помогают выявить разные анатомические варианты строения яичниковых вен, уточнить анатомо-топографические особенности почечных и подвздошных вен, место расположения оварио-

ренального и оварио-кавадного соустьев, точно определить диаметры гонадных и висцеральных тазовых вен.

Другим инструментальным методом диагностики варикозного расширения вен малого таза служит эмиссионная КТ тазовых вен с мечеными *in vivo* эритроцитами. Сцинтиграфически ВБВМТ характеризуется депонированием меченых эритроцитов в венозных сплетениях таза, визуализацией гонадных вен. Помимо контрастирования варикозно-измененных сплетений малого таза и расширенных яичниковых вен в разных позициях (передней, задней, боковой), метод позволяет выявить степень тазового венозного застоя, визуализировать рефлюкс крови из тазовых вен в подкожные вены ног и промежности [7, 8].

Проведенные исследования показали достаточно высокую корреляцию выраженности болевого синдрома и степени застоя крови в тазовых венах. Способ малоинвазивен (инъекция в кубитальную вену), лучевая нагрузка невысока. Недостатки метода заключаются в относительно низкой пространственной разрешимости (до 4 мм), невозможности точного определения диаметра вен.

Медицинские и медико-социальные последствия поздней диагностики варикозной болезни вен малого таза у женщин пожилого возраста. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обуславливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия.

Возможными последствиями тазового варикоза у женщин пожилого возраста могут быть хронические боли в нижних отделах живота (часто боль иррадирует в промежность, поясничную область), возникающие после длительных статических и динамических нагрузок с периодическими обострениями, провоцируемых экзогенными (охлаждение, переутомление, стресс) и эндогенными (обострения заболеваний внутренних органов) причинами. Второе по значимости проявление — диспареуния (чувство дискомфорта и боли во время и после полового акта), которая отмечается у 75 % пациенток с тазовым венозным полнокровием [1, 3, 10].

По данным литературы, примерно у половины пациенток пожилого возраста обнаруживают варикозное расширение поверхностных вен в промежности и ягодичных областях, отмечают дизурические расстройства, вызванные полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря.

Среди медико-социальных проблем у женщин старшей возрастной группы выявляют выраженные нарушения психической сферы, которые проявляются раздражительностью, нарушением трудоспособности, повышенной тревожностью, возможно развитие депрессии. В литературе есть указания на то, что варикозное расширение вен малого таза может иногда приводить к тромбозу вен и возможной их тромбоэмболии или разрыву.

Наиболее частыми осложнениями ВБВМТ, связанными с нарушением венозного оттока, по данным разных авторов, являются дисфункциональные маточные кровотечения, инфекционно-воспалительные заболевания матки, ее придатков и мочевого пузыря. На этом фоне возможно развитие воспаления и тромбоза варикозных вен малого таза. Между тем, частота этого осложнения не превышает 3–5%. Тромбоэмболия легочной артерии, источником которой служат варикозные вены малого таза, считается казуистикой.

Основным клиническим проявлением ВБВМТ, как уже говорилось раньше, является синдром хронической тазовой боли, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин, особенно женщин пожилого возраста. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обуславливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно — 12–16% неоправданных гистерэктомий. В США ежегодно выполняют 70 тыс. гистерэктомий, которые являются нецелесообразными в связи с хронической тазовой болью на фоне ВБВМТ [9, 12–14].

Примерно у каждой второй пациентки обнаруживают варикозное расширение вен промежности, ягодичной области и наружной поверхности бедра. В ряде случаев отмечают нарушения мочеиспускания, что связано с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря. Многообразие и неспецифичность симптомов затрудняют диагностику данной патологии, что приводит к медицинским и медико-социальным последствиям. В частности, невозможность больных нормально вести привычный образ жизни из-за многочисленных жалоб приводит к нарушению психосоматического состояния. Психоневрологические нарушения зачастую приводят врача в тупик, что заставляет его отправлять пациенток на лечение к психиатру или сексопатологу. В итоге, этот комплекс нарушений может способствовать прогрессированию про-

цессов, ассоциированных с возрастом и старением [1, 4, 6, 14].

Таким образом, по данным литературы, варикозная болезнь вен малого таза является тяжелым страданием для женщины, особенно в пожилом возрасте, способствует ее социальной дезадаптации, психоэмоциональным расстройствам и возникновению хронических тазовых болей, обусловленных варикозной трансформацией тазовых вен. Несмотря на 150-летнюю историю заболевания, до настоящего времени нет четких представлений о клинической картине заболевания и, что наиболее важно, способах лечения этого недуга. В этой связи представляется крайне актуальным исследование в области своевременной диагностики и адекватного лечения варикозной болезни вен малого таза с учетом многообразия течения и клинических проявлений данной патологии.

Литература

1. Ахметзянов Р.В., Бредихин Р.А., Игнатьев И.М. Влияние клапанной несостоятельности глубоких вен на тяжесть хронической венозной недостаточности при варикозной болезни // В сб.: Тезисы докладов VII Научно-практич. конф. Ассоциации флебологов России: Флебологическая. М., 2008. С. 12.
2. Бачурин С.М., Гус А.И., Хамошина М.Б. и др. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на болезнь вен малого таза // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2011. № 6. С. 252–255.
3. Бредихин Р.А., Гумеров И.Р., Фомина Е.Е. и др. Ультразвуковая характеристика венозного кровотока нижних конечностей при варикозной болезни // Казан. мед. журн. 2005. Т. 86. № 6. С. 479–482.
4. Гаврилов С.Г. Диагностика и лечение варикозной болезни вен таза: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008. С. 48.
5. Гаврилов С.Г., Каралкин А.В., Максимова М.А. и др. Новые возможности лучевой диагностики варикозной болезни вен таза // В сб.: Медицинская визуализация (спец. выпуск): Материалы IV Всерос. нац. конгр. лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010». М., 2010. С. 100–101.
6. Ильницкий А.Н., Процаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. 2013. № 1; URL: gerontology.esrae.ru/1–2.
7. Мозес В.Г. Критерии диагностики варикозного расширения вен таза у женщин в разные возрастные и биологические периоды жизни // Хирургия (Москва). 2006. № 6. С. 59–61.
8. Проскуракова О.В., Лелюк С.Э. Ультразвуковое исследование венозных сосудов неизмененных внутренних половых органов у женщин // Эхография. 2002. Т. 1. № 1. С. 115–122.
9. Протопопова Н.В., Коган А.С., Семендяев А.А. Возможность лапароскопии в диагностике причин идиопатической тазовой боли у женщин // В сб.: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Пантори, 2006. С. 227–228.
10. Bendszus M., Rieckmann P., Perez J. et al. Painful vascular compression syndrome of the sciatic nerve caused by gluteal varicosities // Neurology. 2003. Vol. 61. P. 985–987.

11. Ganeshan A., Upponi S., Hon L.Q. et al. Chronic pelvic pain due to pelvic congestion syndrome: the role of diagnostic and interventional radiology // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2007. Nov-Dec. Vol. 30(6). P. 1105–1111.

12. Mumme A., Marpe B., Köster O. et al. MR venography in the detection of pelvic venous congestion // Europ. J. Vase Endovasc. Surg. 2008. Oct. Vol. 36(4). P. 491–496.

13. Umeoka S., Koyama T., Togashi K. et al. Vascular dilatation in the pelvis: identification with CT and MR imaging // Radiographics. 2004. Vol. 24. P. 193–208.

14. Vajnar J. Difficult-to-diagnose pelvic pain // JAAPA. 2006. Vol. 19(6). P.50–52.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 157–162

A. V. Litynski¹, E. D. Kataeva², V. Kh. Kheifetz², O. F. Kagan², G. G. Shaginian³

VARICOSE VEINS OF PELVIC IN ELDERLY WOMEN AS ACTUAL PROBLEM IN GERIATRICS

¹ Research Medical Center «Gerontology», bld. 14/3 mrn. Planernaya, Khimki, Moscow region 141408;

² Clinic «ORKLI», 48/27 Sredniy pr., St. Petersburg 199178; ³ Medical center of the Ministry of Defense, Branch № 1, bld. 14/1 mrn. Planernaya, Khimki, Moscow region 141408; e-mail: surger2@mail.ru

The article presents an overview of the problem of varicose veins of pelvic (VVP) in elderly women. VVP is severe suffering to women, especially in the elderly, it promotes social exclusion, leads to psycho-emotional disorders and occurrence of chronic pelvic pain due to pelvic varicose veins transformation. Despite the 150-year history of the disease, there is still no clear understanding of the clinical picture of the disease and, most importantly, how to treat this condition. In this regard, it is highly relevant research on timely diagnosis and appropriate treatment of VVP.

Key words: *varicose, veins of pelvic, woman, elderly people*

В. М. Баев, Е. В. Ланцова, Д. Б. Козлов

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;
e-mail: vmbaev@Hotmail.com

Проведено сравнение структурных и функциональных показателей эхо-КГ у 56 пожилых пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и 186 пациентов с НС без БЛНПГ. Медиана возраста пациентов с НС и БЛНПГ составила 75 (67–81) лет, больных с НС без БЛНПГ — 74 (65–80) года. Обследование проводили в первые сутки госпитализации в отделение кардиологии по поводу НС. У больных с НС наличие БЛНПГ сопровождается ремоделированием сердца с увеличением диаметра аорты на уровне ее основания, конечного диастолического размера и конечного систолического размера ЛЖ, утолщением миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, увеличением индекса относительной толщины, а также уменьшением полостей левого предсердия и правого желудочка. При НС и БЛНПГ нами выявлены признаки дисфункции ЛЖ без проявлений клапанной обструкции. Внутрисердечная гемодинамика при НС и БЛНПГ характеризуется большим конечным диастолическим объемом и конечным систолическим объемом ЛЖ, а также снижением фракции укорочения, ФВ, фракции укорочения средних волокон и градиентов давления на уровне митрального клапана, аортального клапана, пульмонального клапана и трикуспидального клапана, чем при НС без БЛНПГ. У пациентов с НС и БЛНПГ выявлены эхо-КГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ с замедленным расслаблением. Митральная регургитация встречалась в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с НС без БЛНПГ.

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия, блокада левой ножки пучка Гиса, эхокардиография*

У 65 % пожилых людей регистрируют сердечно-сосудистые заболевания, среди которых острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия (НС) протекают с наиболее высокой смертностью [7, 9]. Основной патофизиологический механизм НС включает разрыв или эрозию атеросклеротической бляшки с последующим образованием местного тромба и развитием ишемии миокарда, вплоть до некроза [7]. Случаи острого инфаркта

миокарда и смертельного исхода при НС зарегистрированы у 3–5 % пациентов за госпитальный период и у 13 % — в течение 6 мес после госпитализации [14]. К факторам риска смерти при острой коронарной патологии относят блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), наличие которой увеличивает уровень смертности до 94 % [8, 12]. У 17 % пожилых людей выявляют БЛНПГ, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях — до 37 % [2]. Клинические особенности при НС и БЛНПГ в первые сутки заболевания были описаны ранее [4–6, 11]. Но результатов исследования структурно-функционального состояния сердца недостаточно, чтобы в полной мере оценить тяжесть состояния больного с НС и БЛНПГ [9]. Полученные данные помогут практическим врачам разработать новую стратегию, использовать эффективные методы лечения пациентов с НС и БЛНПГ по снижению риска смерти.

Целью исследования являлось сравнение структурных и функциональных параметров сердца у пожилых пациентов с НС и БЛНПГ и у пациентов с НС без БЛНПГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 56 пациентов с НС и БЛНПГ (основная группа) и 186 пациентов с НС без БЛНПГ (контрольная группа). Медиана возраста основной группы составила 75 (67–81) лет, контрольной — 74 (65–80) года. Половых различий между группами не было. В основной группе женщин было 29 (52 %), в контрольной — 153 (49 %), $p=0,726$. Пациентов наблюдали и лечили в кардиологическом отделении МСЧ № 9 (Пермь) в 2011–2012 гг. Критерии включения в исследование — пациенты с НС и БЛНПГ. Нестабильную стенокардию диагностировали согласно рекомендациям Европейского

общества кардиологов, РОК [8, 10, 13], БЛНПГ устанавливали по критериям American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee [15]. Параметры эхо-КГ были получены в течение первых 24 ч поступления в стационар. Исследование структурно-геометрических показателей и функционального статуса миокарда проводили при помощи эхо-КГ в М-модальном (одномерная эхо-КГ) и В-модальном (двухмерная эхо-КГ) режимах на сканерах «Hitachi EQB-525» (Япония, 2009). Эхо-КГ выполняли в отделении лучевой диагностики МСЧ № 9.

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение структурных параметров эхо-КГ у пациентов основной и контрольной групп (табл. 1).

Наличие БЛНПГ у больных основной группы ассоциируется с большим диаметром аорты на уровне ее основания, конечным диастолическим и систолическим размерами и меньшим размером полостей левого предсердия и правого желудочка в отличие от пациентов контрольной группы. В основной группе мы зарегистрировали увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, нарастание индекса относительной толщины, что достоверно увеличивает массу миокарда ЛЖ. Таким образом, при БЛНПГ у больных с НС отмечаются признаки ремоделирования миокарда.

Проанализированы параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов обеих групп (табл. 2). В основной группе она характеризуется большим, чем в контрольной группе, конечным диастолическим и систолическим объемами ЛЖ.

Фракция укорочения, ФВ, фракция укорочения средних волокон и градиенты давления на уровне митрального клапана, аортального клапана, пульмонального клапана и трикуспидального клапана были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, в основной группе нами выявлены признаки дисфункции ЛЖ без проявлений клапанной обструкции. Сравнительный анализ параметров эхо-КГ двух групп показал, что частота снижения ФВ менее 40 % была невысокой как в основной группе — 2 пациента (7 %), так и в контрольной — 7 (2 %), $p=0,66$.

Диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов основной группы подтверждается более низким, чем в контрольной группе, соотношением раннего и позднего пиков скоростей в диастолу (V_e/V_a). При анализе частоты признаков дисфункции в основной и контрольной группах выявлено достоверное различие (табл. 3).

В основной группе митральная регургитация зарегистрирована в 2,4 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы.

Наличие у пациентов острого коронарного синдрома и НС, вызванной ишемией миокарда разной степени, сопровождается изменениями параметров ЭКГ и эхо-КГ. Среди изменений данных эхо-КГ чаще всего описывают проявления асинхронии различных участков ЛЖ со снижением сегментарной сократимости, причем степень этих изменений напрямую зависит от тяжести клинических проявлений заболевания.

Однако в ряде случаев острой коронарной патологии асинхрония не выявляется, что делает эхо-КГ малоинформативным методом первичной диагностики и оценки прогноза у пациентов.

Таблица 1

Результаты сравнения структурных параметров эхо-КГ основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=56	Контрольная группа, n=186	p
	M (25–75%)		
Диаметр аорты на уровне ее основания, см	3,2 (3,1–3,2)	3,1 (3,1–3,1)	0,000
Левое предсердие, см	4,2 (4,2–4,2)	4,8 (4,1–4,8)	0,000
Конечный диастолический размер, см	5,3 (4,9–5,5)	4,9 (4,7–5,3)	0,000
Конечный систолический размер, см	3,5 (3,1–3,8)	3,3 (3,0–3,6)	0,000
Межжелудочковая перегородка, см	1,3 (1,3–1,3)	1,2 (1,0–1,3)	0,000
Задняя стенка ЛЖ, см	1,3 (1,2–1,3)	1,2 (1,1–1,2)	0,000
Правый желудочек, см	2,2 (2,0–2,2)	3,2 (2,3–3,2)	0,000
Масса миокарда ЛЖ, г	231 (225–261)	218 (192–228)	0,000
Индекс относительной толщины	0,51 (0,46–0,54)	0,47 (0,44–0,48)	0,000

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — достоверность различий показателей

Таблица 2

Результаты сравнения функциональных показателей эхо-КГ у пациентов обеих групп

Показатель	Основная группа, n=56	Контрольная группа, n=186	p
	M (25–75 %)		
Конечный диастолический объем ЛЖ, см ³	130 (114–131)	120 (103–125)	0,000
Конечный систолический объем ЛЖ, см ³	54 (38–55)	47 (35–51)	0,000
Фракция укорочения, %	34 (34–34)	41 (41–41)	0,000
ФВ, %	57 (44–65)	60 (56–65)	0,000
Фракция укорочения средних волокон, %	13 (11–14)	14 (14–15)	0,000
Pg-митрального клапана, мм рт. ст.	1,2 (0,7–1,2)	5,7 (1,5–5,7)	0,000
Pg-аортального клапана, мм рт. ст.	4,6 (3,4–4,6)	10,7 (4,6–10,7)	0,000
Pg-пульмонального клапана, мм рт. ст.	1,9 (1,8–1,9)	6,2 (6,2–6,2)	0,000
Pg-трикуспидального клапана, мм рт. ст.	1,0 (0,9–1,0)	3,7 (1,3–3,7)	0,000
Дисфункция ЛЖ-Ve, м/с	1,01 (0,99–1,03)	0,9 (0,85–1,0)	0,000
Дисфункция ЛЖ-Va, м/с	0,47 (0,41–0,52)	0,5 (0,43–0,5)	0,482
Ve/Va	2,24 (1,90–2,46)	1,9 (1,75–2,1)	0,007

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа частоты эхо-КГ-признаков дисфункции сердца у пациентов обеих групп

Показатель	Основная группа, n=56		Контрольная группа, n=186		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Дискинезия межпредсердной перегородки	7	12	13	7	0,358
Нарушение локальной сократимости миокарда	15	27	61	34	0,405
Пристеночные тромбы ЛЖ	0		5	3	0,442
Митральная регургитация	20	36	23	12	0,000
Трикуспидальная регургитация	10	18	15	8	0,057
Аортальная регургитация	4	7	3	2	0,150

В. А. Кузнецов и соавт., проводя эхо-КГ 26 пациентам с острым коронарным синдромом, наблюдавшимся в приемном отделении, зоны асинергии миокарда ЛЖ выявили только у 19 пациентов (66 %). Авторы исследования объясняют данную частоту как неспецифичность и недостаточную чувствительность метода, а также применением на догоспитальном этапе нитратов, которые влияют на синхронность сократимости сердца. Таким образом, можно прийти к заключению, что не у всех пациентов с острым коронарным синдромом возможны признаки дисфункции сердца по данным эхо-КГ [3].

Трудно найти пожилого пациента с острым коронарным синдромом или НС, у которого были бы только проявления асинергии ЛЖ и снижение его сократительной функции. В большинстве случаев мы имеем дело с пожилыми пациентами с уже имеющимися хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, со всеми вытекающими отсюда проблемами трактовки эхо-КГ, особенно во

время острой ишемии. Например, Э. М. Агмадова и соавт. [1] при исследовании показателей эхо-КГ у пациентов с НС выявляли нарастание конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, снижение ФВ. При изучении эхо-КГ-параметров правого и левого предсердия у 150 пациентов с острым коронарным синдромом М. Рипар и соавт. выявили не только увеличение размеров левого предсердия, но и снижение фракции опорожнения левого и правого предсердия [13]. М. Sladojevic, исследовав 2030 пациентов с острой коронарной патологией, выявил независимые эхо-КГ-предикторы госпитальной летальности — ФВ, диаметр аорты на уровне ее основания, правый желудочек [14], подтвердив, таким образом, мнение о том, что, кроме асинергии, имеются еще другие важные параметры эхо-КГ, дающие возможность верно оценить тяжесть состояния и прогноз больного.

Наличие БЛНПГ при острой коронарной патологии усугубляет клиническую картину, еще

больше затрудняет диагностику и анализ эхо-КГ, а также прогноз таких больных [11]. Результаты нашего исследования показали, что жизнеугрожающее состояние — НС — требует детальной оценки структуры сердца и внутрисердечной гемодинамики. Выявленные нами у пожилых больных с НС и БЛНПГ эхо-КГ-признаки ремоделирования сердца и изменение внутрисердечной гемодинамики — изменение размеров полостей сердца, увеличение толщины стенок миокарда, снижение гемодинамических параметров — протекают на фоне снижения не только локальной, но и тотальной сократимости. Такие проявления ремоделирования сердца можно рассматривать как проявления не только острой, но и предшествующей хронической ишемии, хронических сопутствующих заболеваний.

У пациентов с НС и БЛНПГ в нашем исследовании выявлены ультразвуковые диагностические признаки, которые, согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов, определены как диастолическая дисфункция ЛЖ первой модели замедленного расслабления (нарушенная релаксация). Она характеризуется уменьшением объема крови, поступающей в желудочек в фазу раннего наполнения, и увеличением вклада предсердий. D. L. Coven и соавт. указывают, что при клинической оценке и прогнозе острой коронарной патологии важным является не столько выявление асинергии ЛЖ, сколько оценка состояния структуры и функции сердца [8].

Выводы

У пожилых больных с нестабильной стенокардией наличие блокады левой ножки пучка Гиса сопровождается ремоделированием сердца с увеличением размеров диаметра аорты на уровне ее основания, ЛЖ (в систолу и в диастолу), утолщением миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, увеличением индекса относительной толщины, а также уменьшением полостей левого предсердия и правого желудочка, в отличие от пациентов с нестабильной стенокардией без блокады левой ножки пучка Гиса.

При нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса нами выявлены признаки дисфункции ЛЖ без проявлений клапанной обструкции. Внутрисердечная гемодинамика при нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса характеризуется большими конечным диастолическим и конечным систолическим объе-

мами ЛЖ, а также снижением фракции укорочения, ФВ, фракции укорочения средних волокон и градиентов давления на уровне митрального, аортального, пульмонального и трикуспидального клапанов, чем при нестабильной стенокардии без блокады левой ножки пучка Гиса.

У пациентов с нестабильной стенокардией и блокадой левой ножки пучка Гиса выявлены эхо-КГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ с замедленным расслаблением и митральная регургитация, которая встречается в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с нестабильной стенокардией без блокады левой ножки пучка Гиса.

Литература

1. Агмадова З.М. Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 3. С. 36–42.
2. Барт Б.Я., Ларина В.Н. Блокада левой ножки пучка Гиса при хронической сердечной недостаточности: клинико-прогностическая значимость // *Рос. кардиол. журн.* 2009. № 6. С. 56–61.
3. Кузнецов А.В., Кожурина А.О., Плюснин А.В. Диагностика асинергии миокарда с помощью лимитированной эхокардиографии, проведенной на портативном ультразвуковом аппарате у пациентов с острым коронарным синдромом // *Патол. кровообращения и кардиохир.* 2010. № 1. С. 60–63.
4. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V., Kozlov D.B. Azotemia, pre-renal azotemia and decreased glomerular filtration rate in patients with unstable angina and left bundle branch block // *Global J. Pharmacology*. 2014. № 8 (3). P. 401–404.
5. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V., Kozlov D.B. Clinical features of unstable angina associated with left bundle branch block in the first day of the disease // *Wld J. Med. Sci.* 2014. № 10 (4). P. 472–474.
6. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V., Kozlov D.B. Hypercreatininemia and prerenal azotemia - predictors of death in patients with unstable angina and left bundle branch block // *Adv. Environm. Biol.* 2014. № 8(10). P. 268–271.
7. Braunwald E. Unstable angina: a classification // *Circulation*. 1989. № 80. P. 410–415.
8. Coven L.D., Kalyanasundaram A., Shirani S. Acute coronary syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview> (дата обращения 02.10.14).
9. Huvelle E., Fay R., Alla F. et al. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort // *J. Heart Fail.* 2010. № 2. P. 156–163.
10. Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2012. № 60(7). P. 645–681.
11. Lantsova E., Baev V.M. Dependence of the severity of acute cardiac insufficiency in unstable angina to the presence of left bundle branch block // *Europ. J. Heart Failure*. 2014. № 16 (Suppl. 2). P. 132.
12. Lewinter C., Torp-Pedersen C., Cleland J.G., Køber L. Right and left bundle branch block as predictors of long-term mortality following myocardial infarction // *Europ. J. Heart Fail.* 2011. № 12. P. 1349–1354.

13. Pinar M., Gulel O., Kucuksu Z. et al. Evaluation of biatrial size and functions by different echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndromes // J. Cardiovasc. Imaging. 2013. № 29 (8). P. 1725–1732.

14. Sladojevic M., Sladojevic S., Culibrk D. et al. Echocardiographic parameters as predictors of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention // Scientific Wld J. 2014. № 17. P. 1–9.

15. Surawicz B., Childers R., Deal B.J. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // J. Amer. Coll Cardiol. 2009. № 11. P. 976–981.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 163–167

V.M. Baev, E.V. Lantsova, D.B. Kozlov

THE FEATURES OF STRUCTURE-FUNCTIONAL HEART CONDITION IN OLDER PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK

E. A. Vagner Perm State Medical Academy, 26 Petropavlovskaya ul., Perm 614990; e-mail: vmbaev@Hotmail.com

The structural and functional parameters of echocardiography in 56 older patients with UA and LBBB were analyzed in comparison with these parameters in 186 patients with UA without LBBB. The median age of patients with UA and LBBB was 75 (67–81) years, without LBBB — 74 (65–80) years. The procedure was carried out in the first day of hospitalization in cardiology department on the UA. LBBB in patients with unstable angina is associated with remodeling of the heart with an increase the diameter of the aorta, the LVID (s) and (d), thickening of the IST and PWT and increasing the RWT, as well as a decrease of LP and RV cavities. We revealed the signs of left ventricular dysfunction without evidence valvular obstruction in the patients with UA and LBBB. The hemodynamic of patients with UA and LBBB was characterized by large LV DV and SV, as well as by decrease FS, FJ, MFS and gradients MV, AV, PV, and TV than at UA without LBBB. The echocardiographic symptoms of diastolic dysfunction with delayed relaxation were found in patients with UA and LBBB. The mitral regurgitation occurred more frequently in 2,4 times more in patients with UA without LBBB.

Key words: *unstable angina, left bundle brunch block, echocardiography*

*А. С. Башкирѐва^{1,2}, Е. А. Богданов^{1,3}, В. П. Шестаков¹, А. А. Свинцов¹, Г. И. Чернова¹,
Т. С. Чернякина^{1,4}*

ОРГАНИЗАЦИЯ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ИНВАЛИДОВ В ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; ² Научно-инновационный центр «Профессиональное долголетие», 199106 Санкт-Петербург, ул. Гаванская, 11/16–78; e-mail: angel_darina@mail.ru; ³ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу, 195046 Санкт-Петербург, ул. Ржевская, 18; ⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В статье представлен сравнительный анализ эффективности реализации индивидуальных программ реабилитации граждан Астраханской области (АО) — субъекта РФ, входящего в состав Южного федерального округа. Дана подробная характеристика реабилитационных учреждений изученного региона. Показано, что в АО существует смешанный тип организационной системы реабилитации инвалидов и лиц пожилого возраста. Проведенные аналитические исследования свидетельствуют о том, что сеть реабилитационных учреждений АО не соответствует потребностям в оказании данного вида помощи гражданам пожилого возраста и инвалидам. Выявленные специфические особенности организации социального обслуживания населения в АО необходимо учитывать при разработке механизмов реализации реабилитационных мер для инвалидов и граждан пожилого возраста в условиях Южного региона РФ.

Ключевые слова: социальная геронтология, граждане пожилого возраста, инвалиды, медико-социальное обслуживание, реабилитационные учреждения, эффективность реабилитации

Актуальность вопросов реабилитации лиц пожилого возраста и инвалидов в учреждениях социального обслуживания населения Российской Федерации обусловлена необходимостью проведения государственной политики, обеспечивающей высокий уровень социальной поддержки данной категории граждан, их адаптацию и интеграцию в семью и общество. Пожилые люди и инвалиды в РФ обладают всей полнотой социально-экономических и личных прав и свобод, закрепленных Конституцией РФ, другими законодательными актами [1].

Вместе с тем, изменение социального статуса человека в случае преждевременной нетрудоспособности и/или по достижении пожилого и старческого возраста тесно связано с прекращением

или ограничением трудовой и общественной деятельности; трансформацией ценностных ориентиров, образа жизни и общения; возникновением затруднений в социально-бытовой и психологической адаптации к новым условиям, что приводит к серьезным социальным последствиям. Наиболее острой проблемой является ограничение жизнедеятельности пожилых людей и инвалидов. В решении этого вопроса первостепенное значение приобретает совершенствование системы социальной реабилитации и медико-социальной помощи лицам пожилого возраста и инвалидам [1–3, 8].

Вступающий в силу с 1 января 2015 г. Федеральный закон от 28 декабря 2013 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» заменяет собой Федеральные законы от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» и от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации».

Федеральный закон № 442-ФЗ предусматривает введение ряда новых базовых понятий и внедрение в систему управления услугами в сфере социального обслуживания населения принципиально новых организационных и правовых основ. Законопроектом устанавливаются типы учреждений медико-социального обслуживания населения. При этом типология учреждений основывается на видах предоставляемых социальных услуг, что расширяет для субъектов РФ возможности принятия самостоятельных решений относительно структуры и номенклатуры указанных учреждений. Законом определяются основные принципы медико-социального обслуживания населения, уточняется содержание ряда основных понятий, применяемых

в сфере социального обслуживания, определяют формы, виды социальных услуг и условия их предоставления, принципы финансового обеспечения деятельности организаций структуры медико-социального обслуживания населения.

За последние 15 лет в России был принят ряд указов президента РФ, законодательных и нормативно-правовых актов, создан институт социальной защиты населения, разработаны информационные системы и программные средства по проблемам инвалидности и инвалидов, приняты меры по расширению общественного понимания потенциала и нужд лиц пожилого возраста и инвалидов разных групп. В стране созданы реабилитационные центры, общественные организации инвалидов, благотворительные фонды [1, 2, 4–7, 9].

Одним из основных направлений социальной политики в отношении граждан пожилого возраста и лиц с ограниченными возможностями в федеральных округах и субъектах РФ является формирование и развитие системы их реабилитации, позволяющей осуществлять длительное динамическое наблюдение, оценивать эффективность и качество реабилитационных мер, своевременно проводить их коррекцию.

Астраханская область (АО) является полноправным субъектом РФ, входит в состав Южного федерального округа. Область разделена на два городских округа (Астрахань и закрытое административно-территориальное образование — г. Знаменск), включает 11 муниципальных районов. В 2010 г. в АО проживали 50 557 инвалидов, что составило 5 % от общей численности населения. Удельный вес инвалидов старше 18 лет составил 92,5 %. На долю инвалидов I группы приходилось 12,4 %, II группы — 55,3 %, III группы — 32,3 %. В структуре общей инвалидности в АО за 2011 г. произошло увеличение численности инвалидов III группы и уменьшение численности инвалидов II группы в среднем на 10 %.

При оценке первичной инвалидности взрослого населения АО установлено, что в 2010 г. было освидетельствовано для установления впервые признанных инвалидами 5 558 человек, из них в трудоспособном возрасте — 3 026 человек (53,6 %), в пенсионном возрасте — 2 532 человек (46,4 %). По результатам освидетельствования были признаны инвалидами 4 843 человека (87,1 %), из них 2 509 (51,8 %) — трудоспособного возраста и 4 334 (49,2 %) — пенсионного возраста. Установлено, что удельный вес женщин из всех лиц, впервые признанных инвалидами, составил 45 %, мужчин — 55 %. Удельный вес инвалидов, впер-

вые вышедших на инвалидность, среди всех инвалидов АО в 2010 г. составил 9,6 %. Показатель первичной инвалидности в АО в 2010 г. составил 48,1 на 10 тыс. населения, что в 1,2 раза ниже уровня данного показателя в Южном федеральном округе (ЮФО) и в 1,6 раза ниже показателя первичной инвалидности в РФ (59,1 и 76,9 на 10 тыс. населения, соответственно).

Анализ полученных данных с позиций возрастного распределения показал, что из 4 843 человек, впервые признанных инвалидами, доля граждан 18–44 лет составила 18,3 %. Удельный вес лиц среднего возраста, 45–54 лет (женщины) и 45–59 лет (мужчины), не превышал 33,5 %, пенсионного возраста — старше 55 лет (женщины) и 60 лет (мужчины) — 48,2 %. Распределение лиц, впервые признанных инвалидами, по группам инвалидности было следующее: в возрастной категории 18–44 лет удельный вес инвалидов I группы составил 9,1 %, II группы — 49,5 %, III группы — 41,4 %; в возрасте 45–54 лет (женщины) и 45–59 лет (мужчины) доля инвалидов I группы составила 14,1 %, II группы — 38,8 %, III группы — 47,1 %; в возрастной группе старше 55 лет (женщины) и 60 лет (мужчины) удельный вес инвалидов I группы находился на уровне 26,9 %, II группы — 38,7 %, III группы — 34,4 %.

Анализ численности повторно признанных инвалидами показал, что в 2010 г. были переосвидетельствованы 24 586 граждан, в том числе для определения группы инвалидности переосвидетельствованы 20 709 человек (84,2 %), их них трудоспособного возраста — 63,4 %, пенсионного возраста — 36,6 %. При переосвидетельствовании доля лиц, повторно признанных инвалидами, составила 65,6 %. Удельный вес женщин не превышал 62,5 %, мужчин — 37,5 %. Интенсивный показатель повторной инвалидности в АО в 2010 г. составил 131,9 на 10 тыс. взрослого населения, что в 1,2 раза ниже аналогичного показателя за изученный период в ЮФО и в 1,3 раза ниже, чем в РФ (158,1 и 168,5 на 10 тыс. взрослого населения, соответственно). В структуре повторной инвалидности удельный вес инвалидов I группы составил 10 %, II группы — 48 %, III группы — 42 %.

Изучение данных распределения повторно признанных инвалидами по возрасту и группам инвалидности показало, что из общего числа таких граждан (13 279 чел.) доля лиц 18–44 лет составляла 27 %, 45–54 лет (женщины) и 45–59 лет (мужчины) — 33,4 %, старше 55 лет (женщины) и 60 лет (мужчины) — 39,5 %. При анализе распределения повторно признанных инвалидами по

группам инвалидности в этих возрастных категориях было выявлено превалирование инвалидов II (53 %) и III групп (40,1 %) в возрастной категории 18–44 лет, удельный вес инвалидов I группы находился на уровне 6,8 %. В возрастной категории 45–54 лет (женщины) и 45–59 лет (мужчины) преобладали инвалиды II и III групп (45,2 и 47,4 %, соответственно), удельный вес инвалидов I группы составил 7,5 %. Следует отметить, что среди лиц старше 55 лет (женщины) и 60 лет (мужчины) также преобладали инвалиды II и III групп. Удельный вес инвалидов I группы находился на уровне 14,3 %, II группы — 46,8 %, III группы — 38,7 %.

В 2010 г. специалистами учреждений медико-социальной экспертизы по АО разработано 28 650 индивидуальных программ реабилитации (ИПР) инвалидов. Было выдано 28 648 ИПР, что составило 99,9 % от числа разработанных ИПР в 2010 г. Доля выданных ИПР при первичном освидетельствовании составила 24,8 %, при пересвидетельствовании — 75,2 %.

Анализ потребности инвалидов в реабилитационных мерах показал, что наибольший удельный вес составили ИПР с заключениями о потребности инвалидов в восстановительной терапии (68,6 %), рациональном трудоустройстве (41,4 %), технических средствах реабилитации (31,3 %). В санаторно-курортном лечении нуждались 13,6 % инвалидов, 3,1 % ИПР включали информацию о потребности инвалидов в реконструктивной хирургии, 2,1 % приходилось на ИПР, содержавшие профессиональный блок: потребности инвалидов в обеспечении профессиональной ориентации и рациональном трудоустройстве, включая профессиональное обучение, переобучение, повышение квалификации. Сравнительная характеристика рекомендованных реабилитационных мер по данным ИПР лиц с ограниченными возможностями в АО и в ЮФО в 2010 г. представлена в табл. 1.

В настоящее время система социального обслуживания населения АО представляет собой динамично развивающуюся разветвленную сеть учреждений, оказывающих реабилитационные услуги инвалидам и гражданам пожилого возраста. В АО действуют четыре стационарных реабилитационных учреждения для взрослых (два дома-интерната общего типа и два психоневрологических интерната). Статистические данные половозрастной характеристики лиц пожилого возраста и инвалидов, находящихся в стационарных учреждениях социального обслуживания населения, показали, что доля мужчин и женщин в динамике за 6 лет (2006–2011 г.) находилась практически на одном уровне и составляла 49 и 51 %, соответственно.

Установлено, что в психоневрологических интернатах удельный вес мужчин в 2006 г. находился на уровне 49,5 %, в 2007 г. — 53,5 %, в 2008 г. — 42,0 %, в 2009 г. — 50,8 %, в 2010 г. — 50,7 %, в 2011 г. — 50,6 %. Доля женщин в 2006 г. составила 50,5 %, в 2007 г. — 46,5 %, в 2008 г. — 58,2 %, в 2009 г. — 49,2 %, в 2010 г. — 49,3 %, в 2011 г. — 49,4 %. В учреждениях общего типа преобладали женщины. В 2006 г. в этих учреждениях проходили реабилитационные мероприятия 50,4 % мужчин и 49,6 % женщин, в 2007 г. — 46,4 и 53,6 %, в 2008 г. — 42 и 58 %, в 2009 г. — 48,5 и 51,5 %, в 2010 г. — 47,7 и 52,3 %, в 2011 г. — 49 и 51 %, соответственно. Наибольший удельный вес среди мужчин, проживающих в учреждениях общего типа, составила группа 60–74 лет (59,9 %), среди женщин — 80–89 лет (37,6 %). В психоневрологических интернатах наибольший удельный вес как среди мужчин, так и среди женщин составила возрастная группа 18–59 лет (83,9 и 65,2 %, соответственно). Следует отметить, что в учреждениях общего типа в 2011 г. зарегистрировано уменьшение доли инвалидов III группы на 2 %, увеличение доли инвалидов II группы на 1,2 %, I группы — на 0,8 % (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика реабилитационных мер по данным ИПР для инвалидов старше 18 лет в Астраханской области и в Южном федеральном округе в 2010 г.

Реабилитационная мера	Астраханская область		Южный федеральный округ	
	абс. число	%	абс. число	%
Восстановительная терапия	19 649	68,6	299 229	96,2
Реконструктивная хирургия	895	3,1	4 784	1,5
Санаторно-курортное лечение	3 882	13,6	37 610	12,1
Профессиональная ориентация	610	2,1	23 334	39,6
Рациональное трудоустройство	11 854	41,4	139 770	44,9
Технические средства реабилитации	8 959	31,3	97 271	31,3

При оценке эффективности реабилитации инвалидов, проживающих в АО, установлено, что показатель полной реабилитации в 2010 г. составил 2,8 %, частичной реабилитации — 17 %. Показатель полной реабилитации в 2010 г. в ЮФО находился на уровне 5,4 %, частичной реабилитации — 16 %, в РФ — 4,5 и 23,8 %, соответственно. Результаты оценки эффективности проведенного комплекса реабилитационных мер свидетельствовали, что показатели стабильности групп инвалидности в АО находились на уровне данных ЮФО, но были незначительно выше, чем в целом по РФ. Показатели утяжеления групп инвалидности практически соответствовали данным по ЮФО, но были несколько ниже, чем в целом по РФ.

Анализ эффективности реализации ИПР по АО в сравнении с ЮФО и РФ в целом выявил недостаточность проведенных мер в рамках программ медицинской, профессиональной и трудовой реабилитации по всем видам показателей. Особенно отмечался достоверно низкий уровень медицинской реабилитации. В частности, показатель достижения полной или частичной компен-

сации утраченных функций по данным ИПР в АО был ниже уровня аналогичного показателя в ЮФО в 10,1 раза и в 6,1 раза ниже, чем в целом по РФ. Также следует отметить низкий показатель восстановления утраченных функций, который по данным ИПР в АО оказался в 5 раз ниже, чем в ЮФО, и в 4 раза ниже, чем в целом по РФ (табл. 3).

Оценка рекомендаций по реабилитации лиц старше 18 лет, признанных инвалидами, за исключением пострадавших в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, показала, что специалистами учреждений медико-социальной экспертизы по АО в 2010 г. было выдано 15 163 заключения о выполнении ИПР инвалида при переосвидетельствовании, что составило 52,9 % от выданных ИПР, в 2011 г. — 12 979 заключений, что составило 74,2 %, соответственно. Из общего числа выполненных индивидуальных программ 7,1 % составили заключения с положительными результатами реабилитации инвалидов, в 2011 г. данный показатель увеличился почти в 2 раза и составил 13,6 %. Сравнительный анализ данных показателей в ЮФО и в целом по

Таблица 2

Распределение лиц пожилого возраста и инвалидов, находившихся в стационарных учреждениях Астраханской области, по группам инвалидности в динамике за 2009–2011 гг.

Вид учреждения	Распределение граждан по группам инвалидности, %								
	2009 г.			2010 г.			2011 г.		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Общего типа	34,6	51,1	14,3	33,8	52,8	13,4	35,4	52,3	12,3
Психоневрологический интернат	18,9	81,1	–	20,5	79,5	–	25,1	74,9	–

Таблица 3

Сравнительная характеристика эффективности реализации ИПР инвалидов старше 18 лет в Астраханской области, Южном федеральном округе и Российской Федерации в 2010 г., % от числа выданных заключений о выполнении ИПР

Показатель эффективности реализации ИПР	АО		ЮФО		РФ	
	2010 г.	2011 г.	2010 г.	2011 г.	2010 г.	2011 г.
Достигнута полная или частичная компенсация утраченных функций	3,8	8,11	39	38,22	23,1	22,86
Восстановлены нарушенные функции полностью или частично	3,2	5,46	16,1	14,9	12,3	13,45
Получена новая профессия	0,2	0,27	1	0,88	0,7	0,63
Повышена квалификация	0,06	0,12	0,8	0,49	0,3	0,18
Повышен уровень общего (профессионального) образования	0,5	0,38	2,6	1,14	1,0	0,93
Подобрано подходящее рабочее место	2	2	6,6	6,41	5,8	5,15
Создано специальное рабочее место	0,01	0,31	1,8	0,78	1,1	0,9
Обеспечена занятость	6	4,61	10	8,89	6,9	6,23
Достигнута полная или частичная способность к самообслуживанию	6,6	13,41	22,8	21,07	18	19,98
Достигнута возможность самостоятельного проживания	5,1	9,79	15,8	14,19	10,4	10,81
Обеспечена интеграция в семью и общество	4,9	12,7	20,2	24,32	13,9	15,45

РФ подтвердил низкую эффективность реабилитационных мер для инвалидов и лиц пожилого возраста, проживающих в АО.

Таким образом, в АО существует смешанный тип организационной системы реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов. Результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что в АО сеть учреждений социального обслуживания не соответствует потребностям населения в реабилитационных мерах. В области отсутствует системный подход к организации и проведению реабилитационных мер, отмечается низкая эффективность реализации индивидуальных программ по медицинской, профессиональной и социальной реабилитации инвалидов и лиц пожилого возраста.

Выводы

Определена необходимость совершенствования стандартов реабилитационной помощи гражданам пожилого возраста и инвалидам с учетом инновационных реабилитационных технологий.

В Астраханской области целесообразно создать единую систему реабилитации для лиц пожилого возраста и инвалидов, реализованную на принципах комплексного проведения современных медико-социальных, профессиональных и психолого-педагогических реабилитационных мер.

При оказании услуг по реабилитации граждан пожилого возраста и лиц с ограниченными возможностями, учреждениям социального обслуживания населения рекомендуется координировать

деятельность специалистов различного профиля, реализуя комплексный подход к организационному и научно-методическому обеспечению реабилитационных мер.

Литература

1. Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Законодательное закрепление вопросов социального обслуживания граждан пожилого возраста в Российской Федерации (обзор) // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 297–301.
2. Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Анализ состояния социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Российской Федерации // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 569–574.
3. Деметьева Н.Ф., Старовойтова Л.И. Социальная работа в учреждениях социально-реабилитационного профиля и медико-социальной экспертизы: Учеб. пособие. М.: Академия, 2013.
4. Новикова И.А. Совершенствование системы социальной реабилитации инвалидов в учреждениях медико-социальной реабилитации // Вестн. ВолГУ. 2011. Сер. 9. Вып. 9. С. 128–129.
5. Радута В.И. Характеристика реабилитационных услуг, оказываемых инвалидам в системе социальных служб // Соц. и пенсион. право. 2012. № 3. С. 16–18.
6. Разумов А.Н. Государственная политика в области восстановительной медицины и реабилитации // В сб.: Правовые и социально-экономические аспекты медико-социальной и профессиональной реабилитации: Материалы Междунар. науч.-практич. конф. М., 2003. С. 21–25.
7. Сырникова Б.А. Организационно-функциональная модель регионального реабилитационного центра для инвалидов // Медико-соц. экспертиза и реабилитация. 2003. № 4. С. 13–17.
8. Топилин М.А. Доклад о результатах и основных направлениях деятельности Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации на 2013–2015 гг. <http://www.rosmintrud.ru/ministry/budget/reports/2013–2015>.
9. Шурьгина Ю.Ю., Базарон А.П. Организация комплексной социально-медицинской реабилитации инвалидов. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2010.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 168–172

*A.S. Bashkireva^{1,2}, E.A. Bogdanov^{1,3}, V.P. Shestakov¹, A.A. Svintsov¹, G.I. Chernova¹,
T.S. Chernyakina^{1,4}*

SOCIAL SERVICES ORGANIZATION FOR ELDERLY CITIZENS AND DISABLED PERSONS IN SOUTH FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

¹ G.A. Albrecht St. Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled Persons, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; ² Research and Innovation Center «Professional Longevity», 11/16–78, Gavanskaya ul., St. Petersburg 199106; e-mail: angel_darina@mail.ru; ³ The head office of medical and social assessment for the city of St. Petersburg, 18 Rzhevskaya ul., St. Petersburg 195046; ⁴ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015

The article presents a comparative analysis of the effectiveness of the individual rehabilitation programs among elderly citizens and disabled persons of the Astrakhan region, the part of the South Federal District of Russia. We analyzed the data of the statistical survey of the social services provided rehabilitation facilities for the elderly and disabled people in the Astrakhan region. Analytical results thus obtained shown that the network of agencies and centers of social rehabilitation in the Astrakhan region did not correspond to the needs of elderly people and disabled persons. The negative dynamics in the number of social care centers as well as in the number of people who were provided with their services revealed the need for optimization of the institutional structure and its management. These specific characteristics of the social rehabilitation services in the Astrakhan region thus identified should be taken into consideration in order to improve the rehabilitation programs among elderly citizens and disabled persons in the South Region of the Russian Federation.

Key words: *social gerontology, elderly citizens, disabled persons, social services, rehabilitation centers, effectiveness of rehabilitation*

В. В. Бенберин¹, А. А. Ахетов², Г. З. Танбаева²

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

¹ Медицинский центр Управления делами президента Республики Казахстан, Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Орынбор, Дом министерств, подъезд 1В; e-mail: priemnaya_mc@mail.ru; ² Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан, Республика Казахстан, 050091 Алматы, ул. Панфилова, 139; e-mail: ckbudprk@mail.ru

В статье обсуждается новая модель активного долголетия в Республике Казахстан с участием государства, населения и медико-социальных служб. Достижение активного долголетия приведет к положительным тенденциям в развитии человеческого капитала государства, так как позволит использовать опыт и знания старшего поколения в повышении эффективности социально-экономических преобразований в здравоохранении. Исследование проводили на базе Центральной клинической больницы Управления делами президента в Республике Казахстан с участием 147 пациентов пожилого и старческого возраста из прикрепленного контингента.

Ключевые слова: активное долголетие, моделирование, здравоохранение

Обеспечение активного долголетия граждан Республики Казахстан является одним из наиболее важных приоритетов социальной и демографической политики, провозглашенной президентом Республики в «Стратегии развития страны до 2050 г.», так как в условиях динамичного увеличения рождаемости и не снижающегося уровня смертности населения средняя продолжительность жизни, особенно мужчин, увеличивается медленно [1, 2, 4]. Поэтому в рамках этой государственной задачи возрастает значение более эффективного использования биологического, институционального, социально-психологического и медицинского потенциала для продления активного долголетия пожилых людей, которые вносили и до сих пор вносят неоценимый вклад в социально-экономическое развитие страны.

В XXI в. старение населения стало одной из наиболее серьезных проблем социальной политики и общественного здравоохранения [1]. По данным многочисленных зарубежных исследований, в развитых странах мира наблюдается устойчивая тенденция к динамичному увеличению доли лиц старше 80 лет в общей структуре населения. По прогнозам

ведущих ученых, в ближайшие 50 лет число пожилых и старых людей в мире увеличится более чем в 5 раз, к 2050 г. их число будет превышать число детей более чем в 2 раза [2].

Мадридский международный план действий по проблемам старения [3] по-новому рассматривает эти проблемы. При этом к наиболее продуктивной группе населения, вносящей позитивный вклад в увеличение продолжительности жизни, отнесены именно лица пожилого возраста. Однако для достижения этой грандиозной задачи необходим комплексный подход: мобилизация усилий государства, органов здравоохранения, социальных и общественных служб, средств массовой информации, а также здравоохранения.

По данным ВОЗ, Казахстан относится к странам с ускоренными темпами процесса старения населения, в котором к 2050 г. прогнозируется 25 % пожилых людей. Учитывая эти ожидания, изучение сложившейся демографической ситуации, основных трендов, характеризующих потенциальные возможности увеличения средней продолжительности жизни, особенно мужчин, является одной из приоритетных задач биологии, социологии и медицины. Исходя из этой государственной задачи, проведено комплексное исследование эффективности медико-социальных технологий, применяемых в отношении бывших государственных служащих в системе Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан. Целью исследования была разработка модели обеспечения активного долголетия.

Задачами исследования являлись: изучение биологических, социально-психологических и медицинских факторов риска развития преждевременного старения; анализ и оценка влияния основных факторов риска на качество здоровья и жизни пожилых людей.

Материалы и методы

В исследование включены 147 человек, которые были разделены на группы согласно классификации ВОЗ: 1-я (14,2%) — лица среднего возраста (моложе 60 лет, контрольная группа); 2-я (9,9%) — лица пожилого возраста (60–74 года); 3-я (61%) — пациенты старческого возраста (75–89 лет); 4-я (14,9%) — долгожители (90 лет и старше).

В программу исследования были включены вопросы институциональной, наследственной предрасположенности, влияния факторов риска, ускоряющих и замедляющих старение, а также технологии комплексной оценки социально-медицинской эффективности лечебно-профилактических и оздоровительных мер. Инструментами анализа и оценки результатов явились методы традиционной вариационной статистики и международные правила интерпретации.

Результаты и обсуждение

Установлено, что среди долгожителей (90 лет и старше) преобладали мужчины (57,1% от общего числа), при этом в самой «молодой» возрастной группе (до 60 лет) женщин было вдвое больше, чем мужчин. С увеличением возраста наблюдали повышение доли мужчин среди исследованных лиц.

При изучении стажа работы бывших государственных служащих установлено, что у большинства он составлял более 30 лет, что свидетельствует о высоком риске развития психоэмоционального расстройства, психосоматических состояний и заболеваний.

Исходя из известных теорий влияния институциональных и наследственных факторов на развитие старения, было изучено значение следующих факторов риска. Установлено, что в 4-й группе (лица 90 лет и старше) с астенической конституцией было 46,7%, нормостенической — 14,3%, гиперстенической — 39%. При этом показано, что у 23,8% лиц с нормостенической конституцией в течение жизни развивалось ожирение разной степени (рис. 1).

У долгожителей отягощенную наследственность выявляли реже по сравнению с пациентами других групп, что подтверждает известные данные литературы о негативном влиянии этого фактора риска на продолжительность жизни.

При углубленном изучении факторов риска, влияющих на темпы старения, показано, что в дан-

ных группах только 21,4% пациентов соблюдали диету, соответствующую возрасту и рекомендациям врача. В средней возрастной группе (до 60 лет) доля таких пациентов была наименьшей (7,5%), а с возрастом она увеличилась до 26,2% (рис. 2). Большинство пациентов придерживались сложившихся традиционных и национальных предпочтений в питании, а выбор экологически чистых продуктов для приготовления блюд, ограничивался лишь возможностями семейного бюджета.

Важно отметить, что у пациентов всех возрастных групп обнаружена склонность к малоподвижному образу жизни. Исследования показали, что для преодоления гиподинамии у мужчин и женщин самой старшей возрастной группы, по сравнению с более молодыми, появляется стремление к адекватной физической нагрузке (утренняя гимнастика, оздоровительная ходьба, бег) и активной трудовой деятельности (на даче, в общественных организациях).

Известно, что активное курение является важнейшим фактором, увеличивающим риск развития преждевременного старения и сокращающим сроки жизни. Изучение динамики частоты и интенсивности курения среди исследуемых групп показало, что в наибольшей степени эта вредная привычка распространена среди лиц самой «молодой» возрастной группы (до 60 лет), достигая почти половины исследуемых лиц. С возрастом этот показатель уменьшился, а среди долгожителей составил 14,3%.

Изучение распространенности другой, не менее социально важной вредной привычки — употребление алкоголя — показало, что ее пагубность осознают 99% долгожителей. Необходимость отказа от этой вредной привычки и неэффективность действующей противоалкогольной пропаганды признали абсолютное большинство обследованных пациентов.

Как показали исследования, частота стрессорных ситуаций среди пожилых пациентов с возрастом уменьшается. При этом у долгожителей основные риски возникновения стресса приходятся на внутрисемейные конфликтные ситуации.

Таким образом, установлено, что социальные и психологические факторы ускоряют преждевременное старение и ограничивают возможность медицинских вмешательств.

Центральная часть исследований была посвящена изучению гормональных и медицинских факторов, ограничивающих реализацию программ

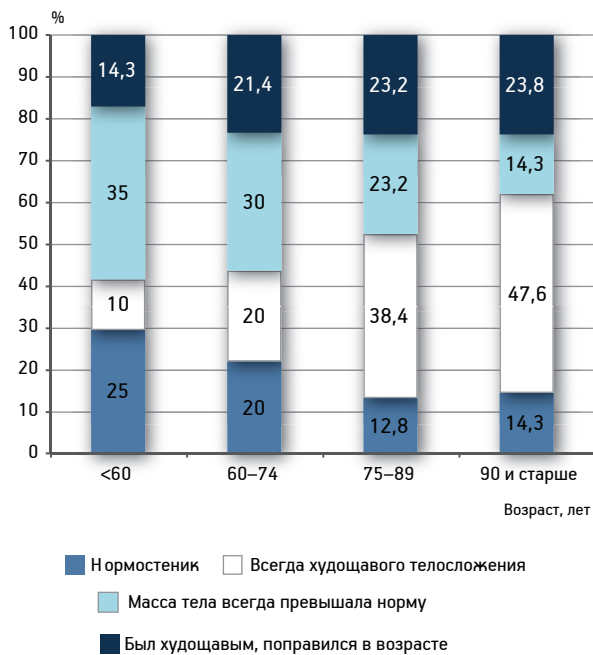


Рис. 1. Распределение исследуемых пациентов по конституциональным особенностям

активного долголетия. Так, установлено, что активность индикаторов (субстраты, ферменты, гормоны), характеризующая состояние и взаимосвязи углеводного, жирового и белкового обмена у пожилых людей, с возрастом ослабевает, что свидетельствует о снижении реагирования гуморальных компенсаторно-приспособительных механизмов к постоянно меняющимся условиям внешней социально-психологической среды.

Электрокардиографические исследования пациентов всех групп, являющиеся скрининговым тестом выявления предболезненных состояний сердечно-сосудистой системы, показали, что частота и перечень выявляемых патологических изменений увеличиваются с возрастом и достигают максимального уровня в группе долгожителей.

Для раннего выявления функциональных и патоморфологических изменений в органах и системах проводили УЗ-исследования, показавшие, что для «молодых» возрастных групп характерны функциональные изменения, а с возрастом частота выявления органических поражений повышалась. Эти изменения касались большинства исследуемых органов и систем.

Результаты круглосуточного инструментального наблюдения за уровнем АД и функцией сердца были сравнимы с предыдущими и показали, что с возрастом увеличивается частота выявления и функциональных, и органических изменений, которые не всегда проявляются клинически.

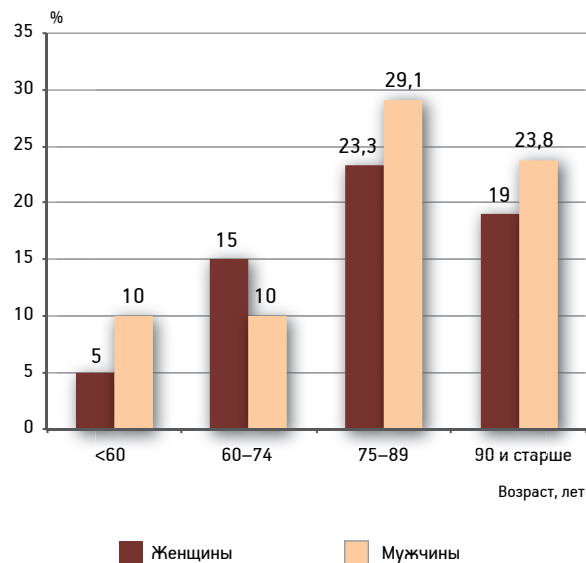


Рис. 2. Доля лиц, соблюдающих диету

Учитывая, что в пожилом возрасте увеличивается потребность в высокоспециализированной кардиологической помощи, был проведен анализ частоты кардиоинтервенционных манипуляций и кардиохирургических операций. Установлено, что имплантацию электрокардиостимулятора чаще проводили пациентам 60–89 лет, стентирование — во всех группах, кроме долгожителей. Прослежено состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни у пациентов после кардиохирургических операций (аортокоронарное шунтирование, протезирование аортального и митрального клапанов сердца). Показано, что в 1-й и 2-й группах значительно улучшались изучаемые показатели, а в группе долгожителей достигалась их стабилизация. Установление коррелятивных связей между возрастом, степенью рисков, ускоряющих старение, и функциональными, органическими изменениями в органах и системах, симптомами предболезненных состояний и частотой выявления заболеваний позволило сформулировать новую медико-социальную концепцию. Ее базовые и функциональные элементы положены в основу разработанной модели медико-социального обеспечения активного долголетия, которая состоит из трех основных частей: 1) факторы риска, ускоряющие старение; 2) солидарная ответственность государства, пожилых людей и медико-социальных служб; 3) технологии повышения качества здоровья и жизни.

К ведущим факторам риска следует отнести:

- нерациональное, несбалансированное питание, избыточная масса тела;

- малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность;

- курение и злоупотребление алкоголем;
- эмоциональные стрессы.

Солидарная ответственность государства, пожилых людей и медико-социальных служб должна заключаться в совершенствовании медико-социального обеспечения пожилых людей, формировании активной жизненной позиции, использовании интеллектуального и трудового потенциала пожилых людей.

Повышение качества здоровья и жизни должно достигаться с помощью следующих технологий:

- сохранение и укрепление семейных и корпоративных ценностей;
- обучение навыкам здорового образа жизни;
- комплексные медицинские осмотры и диспансеризация;
- самоконтроль за жизненно важными функциями организма;
- своевременное оказание качественной специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи;
- санаторно-курортная реабилитация и оздоровление.

Заключение

Проведенные исследования позволили разработать модель обеспечения активного долголетия, которая при внедрении ее в практическое здравоохранение может привести к ежегодному увеличению численности долгожителей, их активной интеллектуальной и трудовой деятельности. Для дальнейшей разработки и использования вышеописанной концепции медико-социального обеспечения активного долголетия Медицинский центр Управления делами президента Республики Казахстан располагает необходимой инфраструктурой, кадровым и ресурсным потенциалом и может служить экспериментальной площадкой для практического воплощения разработанной модели с дальнейшей экстраполяцией на систему здравоохранения Республики Казахстан.

Литература

1. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Белопаленко И.А. Генетические и средовые аспекты старения // Клин. геронтол. 2011. № 5–6. С. 21–24.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
3. Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 года. Принят II Всемирной ассамблеей по проблемам старения, Мадрид, 8–12 апреля 2002 г.
4. Федорова В.И., Денисова И.Н. Стресс и старение // Клин. геронтол. 2013. Т. 19. № 3–4. С. 49–52.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 173–176

V. V. Benberin¹, A. A. Ahetov², G. Z. Tanbaeva²

MEDICAL SOCIAL MODELING TECHNOLOGIES FOR ACTIVE AGING IN KAZAKHSTAN

¹ Medical center of the President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, 1V House of Ministries, Astana 010000, Kazakhstan; e-mail: priemnaya_mc@mail.ru; ² Central clinical hospital of Medical center of the President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, 139 ul. Panfilova, Almaty 050091, Kazakhstan; e-mail: ckbudprk@mail.ru

The article discusses a new model for active ageing in Republic of Kazakhstan with participation the state, population and medical social services. Achieving active longevity will lead to positive trends in the development of human capital of the state, because it enables to use experience and knowledge of senior generation in enhancing the effectiveness of socio-economic transformation in health care. The study was carried out on the base of the Central clinical hospital of the President's affairs administration in Republic of Kazakhstan, with the participation of 147 admitted patients of elderly and senile age.

Key words: active longevity, modeling, healthcare

Ф. П. Жилибаев, Ж. Х. Джунусова

РОЛЬ СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЖИЗНЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Академия государственного управления при президенте Республики Казахстан, Казахстан, 010000 Астана, ул. Абая, 33а;
e-mail: patris_son@mail.ru

В статье проанализированы формы улучшения жилищно-бытовых условий пожилых граждан, организации их медицинского и социально-бытового обслуживания, отдыха и досуга. Необходимо проводить работу по расширению сети нестационарных учреждений и служб социальной помощи престарелым гражданам и инвалидам, по совершенствованию и внедрению новых форм их обслуживания. Предлагается использовать зарубежный опыт, в частности по созданию социальных жилых домов для одиноких пожилых граждан и супружеских пар пожилого возраста.

Ключевые слова: развитие села, социальные стандарты жизни населения, пожилое население, социальное обеспечение пожилых, занятость и здоровье пожилого населения

В послании президента Республики Казахстан Нурсултана Назарбаева народу Казахстана «Стратегия “Казахстан-2050”: новый политический курс состоявшегося государства» (2014 г.) определена доминирующая для современных условий цель Казахстана: к 2050 г. создать общество благоденствия на основе сильного государства, развитой экономики и возможностей всеобщего труда. В документе определены актуальные социальные подходы к становлению демократического государства. Их внедрение в практику жизнедеятельности, в том числе и сельского населения, демонстрирует политику государства относительно проблем и потребностей сельского социума. Авторами проанализирован один из актуальных трендов социально ориентированного развития Казахстана — роль социальной работы (в широком смысле слова) в сельской местности по улучшению жизнедеятельности всех категорий населения и, непосредственно, пожилых людей. Причинами интенсивного становления социальной работы на селе являются, прежде всего, отток молодого населения в городскую местность и рост численности

социально невостребованного пожилого населения. Сегодня молодому человеку называться сельчанином (трактористом, ветеринаром, пастухом и так далее) стало не слишком престижно в силу иных, более значимых для него ценностей. Молодежь стремительно переезжает в города в надежде заработать и помочь своим родителям. В связи с этим, необходимо внедрение нового подхода к развитию села — организация оптимальной, разносторонней и систематической социальной работы, в том числе для пожилых людей, жизненный опыт которых ценен для молодежи. Решение социальных проблем сельской местности определяют, прежде всего, экономические детерминанты, а также прочный тандем местной государственной власти, бизнеса и пожилого населения села.

Современная демографическая ситуация в Казахстане характеризуется устойчивой тенденцией — динамичным увеличением доли лиц старшего возраста, что соответствует общемировому процессу старения. Наиболее очевидна эта тенденция в сельской местности. Казахстан переступил «порог старения» населения сравнительно недавно, но в ближайшем будущем этот тренд будет значительно усиливаться. На начало 1999 г. доля лиц 65 лет и старше в общей численности населения составляла 6,7%, а на конец 2013 г. — уже 7,4%. Согласно прогнозам казахстанских экспертов, к 2030 г. эта цифра увеличится до 11,5%.

Демографические изменения, с которыми сталкиваются разные страны в связи со старением населения, существенно влияют на экономический рост и структуру государственных расходов. Большинство европейских стран уже страдает от тяжелого налогового бремени, а власти сталкиваются с «сопротивлением» высокого налога. Согласно исследованиям, «старение Европы» может вы-

звать экономические проблемы. В Италии в 2005—2035 г. работоспособное население сократится на 20 %, а к 2050 г. — еще на 15 %. Если пропорционально не вырастут уровень занятости и производительность труда, то дальнейшее снижение числа рабочих рук повлечет за собой замедление экономического роста. По мере сокращения работоспособного населения будет расти и число тех, кто от него зависит. В Италии между 2005 и 2050 г. доля лиц старше 65 лет вырастет до 44 %, работоспособное население сократится до 30 % и, как результат, будет наблюдаться рост доли зависимого населения — с 32 % в 2005 г. до 67 % в 2050 г. [4]. В ряде стран предпринимаются попытки комплексного подхода к улучшению положения пожилых людей.

Процесс увеличения контингента пожилого населения, как явление относительно новое для Казахстана, пока не получил всесторонней оценки и адекватного отражения в государственных стратегических документах и нормативно-правовых актах. Вместе с тем, увеличение доли пожилых людей становится одной из серьезных проблем, влияющих на социально-экономическую ситуацию в Казахстане.

Повышение качества жизни является одной из критически важных задач и трудностей пожилого контингента, в особенности сельского. В этой связи, понятия «образование» и «занятость», их значимость должны рассматриваться как один из ведущих факторов улучшения качества жизни пожилых людей в сельской местности. Любой человек 65 лет и старше, пройдя рубеж официального трудоспособного периода, приобретя по своему решению статус пенсионера, вправе продолжать как экономически активную, так и общественно полезную деятельность. Однако недостаточная адаптированность пожилых к условиям рыночных отношений, новым взаимоотношениям в обществе затрудняют мобилизацию ими своих потенциальных возможностей, самопроявления, удовлетворения личных потребностей в духовном развитии, в организации качественно нового вида жизнедеятельности.

В таком случае пожилой человек встает перед необходимостью дополнительного образования, приобретения новых знаний, умений и навыков, независимо от уровня его образования. По мнению ряда исследователей, исходя из реально имеющегося уровня образования, каждый пожилой человек вправе пользоваться услугами формального образования, начиная с вечерних школ и заканчивая по-

слеузовской подготовкой. Однако для сельского пожилого человека это практически невозможно в силу отсутствия данных заведений в сельском регионе.

Вместе с тем, он вправе пользоваться услугами системы неформального образования, которое обычно предлагают центры, ассоциации, объединения, НПО и т. д. Из двух форм образования наиболее целенаправленную и системную структуру имеет, конечно, формальное образование. Неформальное образование в Казахстане, находясь на стадии становления, еще не имеет четко очерченной структуры, тем более в сельской местности. В связи с этим, полагаем, что интенсивное развитие неформального образования для пожилого контингента является перспективным направлением обеспечения жизненной активности на селе.

Образование, как фактор вовлечения пожилых людей в активную общественную жизнь, продуктивную трудовую деятельность, обмен опытом, требует учета двух обстоятельств. Во-первых, образование выступает и как условие создания благоприятной среды для адаптации пожилых граждан к новым условиям жизнедеятельности после выхода на пенсию, и как условие для приобретения субъективно новых практических навыков и включения в новую трудовую деятельность. В этом случае речь идет о структуре системы образования, предоставляющей пожилым людям варианты образовательных услуг формального и неформального характера. Эту структуру системы образования можно назвать университетами «третьего возраста». Во-вторых, речь идет об образовании, ориентированном на формирование готовности всех поколений, в том числе и пожилых людей, к трудовой и общественной деятельности во благо себя и своей страны [1].

Таким образом, в проблеме взаимосвязи образования с процессом занятости населения можно выделить три аспекта:

- роль пожилых в осуществлении преемственности поколений, сохранения и передачи духовных ценностей, социального опыта;
- потенциал пожилых как носителей профессионального опыта для расширения возможностей трудовых ресурсов страны;
- вовлеченность пожилых в активную общественную жизнь, решение социальных проблем.

В целом выявленные аспекты взаимосвязи образования с процессом старения населения позволяют конкретизировать возможные проблемы самой системы образования, решение которых

снизило бы такие последствия, как «отчуждение» пожилого населения, создало бы мотивационную основу для их активной жизнедеятельности.

Несомненно, вовлеченность пожилых людей в активную общественную жизнь, а также в трудовую деятельность зависит от их собственного желания реагировать на новые ситуации через приобретение новых практических навыков. Однако активности, гибкости пожилого человека, в отдельных случаях, недостаточно. В обществе сложилось отношение к «пожилым» как к нетрудовым ресурсам, хотя моральный аспект здесь должен быть краеугольным. Особенно это касается Казахстана, где искони существует традиция уважения и почитания старших. В связи с этим, актуализируется ответственность общества за оказание им социальной защиты и поддержки. Важную роль в решении этого вопроса в развитых странах, как правило, играет социальная работа.

Эксперты европейских стран предлагают два социально-экономических средства для решения проблем, связанных с обеспечением жизнедеятельности пожилого населения. Первое средство — это увеличение занятости работоспособного населения. Так, на Лиссабонском саммите 2000 г. лидеры стран ЕС планировали увеличить общий объем занятости пожилых людей к 2010 г. до 70 %, а среди лиц 55–64 лет — до 50 %. При этом необходимо использовать второе, по их мнению, значимое средство обеспечения жизнедеятельности пожилого населения — увеличение числа работоспособного населения посредством повышения пенсионного возраста [2]. Однако эти предложения крайне не популярны.

Казахстан находится на раннем этапе вступления в категорию стран с преобладанием пожилого населения. Поэтому решение вопросов, связанных со старением населения, требует комплексного подхода, что невозможно без выработки единой концепции государственной социальной политики в отношении пожилых людей. Содержание социальной политики можно определить как совокупность мер политического, правового, экономического, медицинского, социального, научного, культурного и информационного характера, а не только развитие системы социальной работы. В соответствии с этим, стратегической целью должно стать повышение уровня и качества жизни пожилых людей на основе социальной солидарности, их защиты и социально-психологической поддержки, формирование нового отношения к месту старости в жизненном цикле. Наряду с государством,

в процессе усиления роли пожилых людей могут и должны принимать участие неправительственные организации, НИИ, профессиональные организации, СМИ, бизнес-структуры и другие акторы публичной политики.

Сегодня в сельской местности необходимо продолжить развитие соответствующей и востребованной социально-экономической инфраструктуры, ее модернизацию, трансформацию и комфортность для обеспечения, в том числе, жизнедеятельности пожилых людей. Реализация указанных трендов потребует:

- значительных материальных затрат;
- совершенствования системы социально-психологических и информационно-правовых услуг, предоставляемых работниками местных муниципальных организаций (социальных работников и др.);
- пристального внимания к пожилым и одиноким людям местных органов управления и самоуправления, прежде всего в сельской местности;
- существенного разнообразия видов помощи, не только обеспечения их занятости, разъяснения прав и льгот, но и покупки для нуждающихся продуктов, уборки дома, оказания минимального набора медицинских услуг и т. п.

Выявлено, что в пожилом возрасте образованные городские пенсионеры имеют больше возможностей устроиться на работу в тех сферах, где не требуется физическая нагрузка, но необходим определенный объем знаний и навыков, витальный и профессиональный опыт, полученный в течение жизни.

К настоящему моменту основной причиной миграции граждан Казахстана из села в город является неравенство в уровне доходов, поэтому большая часть внутренних мигрантов — это население в трудоспособном возрасте. С внедрением в сельском хозяйстве новых технологий, экономией крестьянскими хозяйствами средств, со снижением трудоемкости продукции в аграрном секторе Казахстана будут снижаться спрос на рынке труда и занятость населения. Таким образом, основным фактором внутренней миграции на сегодняшний день является безработица населения, особенно сельского, а также отсутствие должного внимания общества к проблемам пожилых людей. Между тем, социальная и трудовая активность пожилых вносила бы вклад в устойчивое развитие страны, укрепление социальной политики, структур гражданского общества.

Процесс старения населения и социально уязвимое положение пожилых людей сельской местности обуславливают необходимость выработки единой концепции государственной и общественной политики в отношении пожилых граждан, направленной как на оптимизацию среды их жизнедеятельности, усиление социальной и экономической защищенности, так и на создание благоприятных условий для реализации их интеллектуальных и культурных потребностей.

В перспективе государству необходимо разработать соответствующую целевую программу, направленную на решение следующих доминирующих и актуальных задач:

- совершенствовать деятельность и расширить сеть учреждений и служб, предоставляющих пожилым людям жизненно важные, социально ориентированные услуги (геронтологические центры, дома временного пребывания, мобильные социальные службы, больницы медико-социальной помощи, хосписы, попечительские советы предприятий, клубы для пожилых людей и т. п.);

- улучшить материально-техническую базу учреждений здравоохранения, обслуживающих пожилых людей, госпиталей ветеранов войн, больниц медико-социальной помощи, хосписов и т. п.;

- совершенствовать накопительную пенсионную систему, расширить перечень финансовых инструментов для инвестирования пенсионных активов, обеспечения дальнейшего развития субъектов накопительной пенсионной системы и стимулирования добровольных и профессиональных пенсионных схем;

- совершенствовать систему адресной социальной и экономической помощи и услуг;

- усилить поддержку деятельности общественных объединений по защите прав и интересов пожилых людей, оказанию им помощи;

- содействовать повышению уровня социальной и экономической адаптации пожилых людей, упрочению и развитию их социальных связей через привлечение учреждений социальной сферы, общественных объединений, а также путем предоставления возможностей пожилым людям для продолжения образования;

- обеспечить государственно-общественную поддержку жизненной активности пожилых граждан, интеграции их в современное общество посредством участия в общественных объединениях и посильной трудовой деятельности;

- обеспечить более широкий доступ пожилых людей к культурным, образовательным, просве-

дительским, информационным, консультативным и развлекательным программам, современным информационным технологиям;

- актуализировать научные исследования по приоритетным проблемам социальной защиты граждан старшего поколения;

- пролонгировать дальнейшее увеличение государственных расходов на образование и здравоохранение;

- оптимизировать систему социального обеспечения, гарантирующую достойную старость.

Основными результатами предпринимаемых мер должны стать:

- усиление защиты прав и законных интересов пожилых людей;

- улучшение социального и экономического положения «пожилых» посредством совершенствования системы социального обслуживания;

- создание и развитие системы учреждений для предоставления пожилым гражданам жизненно важных услуг;

- повышение уровня социальной и экономической адаптации пожилых людей и упрочение их социальных связей;

- усиление координации деятельности органов государственной власти, организаций и общественных объединений, работающих с пожилыми.

Старение населения, разработка и реализация мер, направленных на повышение уровня и качества жизни пожилых людей, предполагают формирование соответствующей законодательной базы. Поскольку старение населения до сих пор не рассматривалось как один из важных факторов, влияющих на социально-экономическую и политическую ситуацию в стране, проблема защиты и поддержки жизнедеятельности пожилых людей не получила, на наш взгляд, достаточного целевого отражения в законодательных актах. В связи с этим, необходима поэтапная разработка и систематизация нормативной правовой базы деятельности организаций и учреждений, сфокусированных на защите и поддержке пожилых людей (социальные службы, геронтологические центры, дома временного пребывания, больницы медико-социальной помощи, хосписы, неправительственные организации) [3].

Принимая законодательные и управленческие решения, следует стремиться к тому, чтобы их тренды включали:

- фиксированные процедурные механизмы, не зависящие от решений конкретного чиновника;

• механизмы, гарантирующие «прозрачность» работы государственных структур, связанных с работой с пожилыми людьми, через взаимодействие как с надзорными структурами, так и институтами гражданского общества.

Наиболее важным вопросом является разработка и законодательное закрепление форм и механизмов реального участия пожилых людей в решении вопросов, относящихся к их жизнедеятельности.

Бесспорно, государство не может решить все вопросы, связанные с обеспечением активной и полноценной жизнедеятельности пожилого населения. Его основная задача — обеспечение необходимых и благоприятных условий для жизненной активности пожилых людей, а также условий для эффективной работы неправительственных структур, в первую очередь — формирование соответствующей инфраструктуры, повышение ее комфортности для пожилого населения. Особенно это касается здравоохранения — создание специализированной геронтологической и медико-социальной служб, углубленно занимающихся вопросами медицинской и социальной защиты пожилого населения, оказанием реабилитационной, паллиативной и социальной помощи. Необходимость увеличения числа врачей-геронтологов и терапевтов должна быть учтена при определении приоритетов развития системы образования в республике.

Еще одним направлением формирования необходимой для пожилых людей инфраструктуры является развитие системы востребованных услуг социальных работников при местных муниципальных организациях по обслуживанию пожилых и одиноких людей. Местным органам необходимо способствовать открытию частных домов для пожилых людей, развитию сети специализированных торговых точек для пожилых граждан с ограниченными финансовыми возможностями. Существенное значение при этом имеет открытие дневных стационаров и кризисно-реабилитационных центров по обслуживанию пожилых.

Основное же направление формирования инфраструктуры, нацеленной на поддержку жизнедеятельности пожилых людей, — это «фокусная» работа местных сообществ по обеспечению поддержки пожилых людей и вовлечению в эту деятельность различных общественных организаций. В этой связи необходимо разработать комплекс мер государственной поддержки семьи и местных сообществ.

К решению данной проблемы целесообразно подойти локально, на местном уровне, что обусловлено следующими обстоятельствами.

Во-первых, именно сельской власти необходимо разработать целевую местную программу по организации социальной работы на селе.

Во-вторых, именно сельская власть может решить вопрос об открытии многофункционального социального центра для уязвимых слоев населения и определить его статус (НПО, государственное предприятие на хозрасчете). Лучше сделать это на базе местной школы как наиболее устойчивом звене социальной сферы, превратив ее в центр социальной работы с детьми и взрослыми, семьями, пожилыми и инвалидами. В качестве варианта его можно именовать как «Социальный центр “Шанырак”».

В-третьих, в рамках государственно-частного партнерства и социальной ответственности бизнеса возможно приобретение необходимого оборудования и инвентаря, необходимого пожилым людям. В случае отсутствия бизнес-структур на селе — рассмотреть возможность приобретения оборудования за счет местного бюджета, а также вести переговоры с предприятиями и фермерскими хозяйствами по приобретению ими готовых изделий у Центра с учетом потребности в товаре.

В-четвертых, необходим качественный подбор социальных работников. В Центре, выполняя роль социальных работников, могут работать по совместительству школьные педагоги (культур-организатор, психолог, трудовик и т. д.). В качестве консультантов можно привлекать юристов, экономистов, других специалистов из города, районного центра.

В-пятых, необходимо проработать вопрос об организации ярмарок-выставок в районных центрах и городах, где будут представлены поделки и изделия, изготовленные в социальных Центрах пожилыми людьми. На уровне правительства в качестве популяризации социальной работы в Казахстане возможно проведение ежегодной Республиканской ярмарки-выставки прикладного искусства и изделий пожилого контингента населения и реабилитантов (инвалидов) в Астане. Предлагаемые пути решения искомой проблемы способствовали бы повышению материального и духовного благосостояния пожилых людей, а со временем, поддержка пожилых людей институтами государства и гражданского общества стала бы массовой.

Таким образом, целостная и комплексная система защиты и поддержки жизнедеятельности пожилых людей будет способствовать организации культурного досуга, социальной помощи, образовательной деятельности, физкультуры и спорта, благотворительности, общественного и производительного труда пожилых людей, особенно в сельской местности. В целом представленные нами современные практико-ориентированные и востребованные механизмы не только гуманизируют наше общество, обеспечат позитивный социально-экономический эффект, но и укрепят моральные

устои общества, повысят рейтинг Казахстана в мировом сообществе.

Литература

1. Арефьева Т. К. Социальные проблемы людей пожилого возраста // Социол. исследования. 2003 (август). С. 43–53.
2. Великий П. П. Социальная политика на селе: новые вызовы, старые ограничения // Журн. исследований соц. политики. 2009. Т. 5. № 2. С. 22–23.
3. Национальный план действия по образованию для всех Республики Казахстан. Алматы, 2003. С. 6.
4. Пожилые лица и инвалидность. Доклад Комиссии социального развития II Всемирной Ассамблеи ООН по проблемам старения. Мадрид, 2 апреля 2002 г.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 177–182

F. P. Zhilibayev, Z. H. Dzhususova

THE ROLE OF SOCIAL WORK IN PROVIDING LIVELIHOODS AND VITAL ACTIVITY OF OLDER PEOPLE IN RURAL AREAS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Academy of Public Administration under the President of the Republic of Kazakhstan, 33a ul. Abaya, Astana, Kazakhstan 010000; e-mail: patris_son@mail.ru

Forms of improvement of domestic conditions of elderly citizens, the organization of their medical and social care, rest and leisure are analyzed in the article. It is necessary to expand a network of non-stationary establishments and social care services to aged citizens and disabled people, to improve their support and involve the new forms of service. Foreign experience, in particular on the creation of social houses for lonely elderly citizens and married couples of senior age, is offered to use.

Key words: rural development, social standards of the population living, the elderly, welfare of elderly, employment and health of the elderly

А. Д. Семёнова, И. А. Кирщина, А. В. Солонина

О ПЕРСПЕКТИВАХ ИНФОРМАЦИОННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: soloninina@mail.ru

Авторами обоснована необходимость организации информационного взаимодействия медицинских и фармацевтических работников по вопросам оказания услуг в сфере здравоохранения людям пожилого возраста. Определены обязательные условия для осуществления информационного обмена и предложена концептуальная модель информационного взаимодействия медицинских и аптечных организаций, которая отражает рекомендуемые разделы, виды информации, отправителя информации (провизор или врач), потребителей информации, а также цель использования информации, включенной в отдельный раздел. Возможность реализации концепции рассмотрена на примере Пермского края.

Ключевые слова: пожилые люди, взаимодействие врача и провизора, фармацевтическая помощь

В настоящее время перед специалистами системы здравоохранения поставлена важная задача перехода к персонализированному обслуживанию населения. В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения, переориентация в данном направлении является одним из условий обеспечения качественного прорыва в сохранении здоровья нации [4]. Очевидно, что ключевой постулат персонализации — «лечить не болезнь, а человека» — приобретает особую значимость при оказании помощи геронтологическим больным, что связано с преимущественно хроническим протеканием заболеваний, снижением реактивности у таких пациентов, а также с сильным влиянием психологического фактора на состояние здоровья человека пожилого возраста.

Международный опыт организации здравоохранения свидетельствует о значительных преимуществах междисциплинарного подхода при оказании персонализированной помощи пациентам с хроническими заболеваниями, в частности больным пожилого возраста [10, 11], однако в настоящее время в России весь груз работы с геронтологическими пациентами лежит на медицинских работни-

ках, что является значительной профессиональной, временной и психологической нагрузкой на врачей.

Согласно рекомендациям ВОЗ, помощником врача по вопросам фармакотерапии пациента должен являться специалист фармацевтического профиля [9]. Как показывают данные публикаций российских авторов, ресурсы фармацевтической науки и компетенции специалистов фармацевтического профиля не находят должной реализации в существующей системе междисциплинарных отношений на любой ступени иерархии (от органов исполнительной власти в сфере здравоохранения до аптечных и медицинских организаций) [1–3, 5]. В нашей стране профессиональное взаимодействие врача и фармацевтического работника ограничивается, как правило, выписыванием рецепта (врач) и фармацевтической экспертизой рецепта с последующим отпуском лекарственных препаратов (фармацевтический работник), при этом носителем информации служит непосредственно сам рецепт.

Целью исследования явилось изучение целесообразности, правовой возможности и формирование возможных направлений консолидации усилий медицинских и фармацевтических работников при оказании помощи геронтологическим больным путем осуществления информационного взаимодействия медицинских и аптечных организаций.

Материалы и методы

Для определения степени доверия лиц пожилого возраста специалистам аптек*, а также возможных направлений информационного обмена между медицинскими и аптечными организациями, был проведен анализ взаимодействия лиц старше 60 лет со специалистами аптек по следующим

* Под специалистами аптек мы понимаем сотрудников аптеки, имеющих среднее или высшее фармацевтическое образование и сертификат специалиста.

критериям: цель обращения пожилого человека в аптеку; влияние рекомендации специалиста аптеки на приобретение лекарственных препаратов (ЛП); сведения, сообщаемые фармацевтическому работнику. Данными для анализа служили материалы ранее проведенного исследования потребностей амбулаторных больных в отдельных направлениях фармацевтической помощи, отобранные в соответствии с исследуемой возрастной категорией (лица старше 60 лет). Для получения объективных данных исследование проводили непосредственно в аптеках методом невключенного наблюдения (10 аптек, Пермь). Результаты регистрировали в картах наблюдения, форма которых разработана на кафедре управления и экономики фармации Пермской государственной фармацевтической академии. Для изучения взаимодействия лиц старше 60 лет с фармацевтическими работниками аптек было проанализировано 253 карты наблюдения.

Для определения возможных направлений информационного обмена между специалистами медицинских и аптечных организаций также был проведен опрос 174 специалистов аптек 24–50 лет и имеющих стаж работы в аптеке не менее двух лет. Опрос проводили по анкете, разработанной на кафедре управления и экономики фармации Пермской государственной фармацевтической академии. Анкета включает вопросы закрытого и полужакрытого типа и позволяет установить:

- информацию о посетителе, которую фармацевтические работники хотели бы получать непосредственно от врача для осуществления адекватного фармацевтического обслуживания;
- виды информации о посетителе, которые, по мнению специалистов аптеки, возможно и целесообразно передавать лечащему врачу посетителя.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Office Excel. Для оценки правовой возможности организации информационного взаимодействия врача и специалиста аптеки было проведено детальное изучение законодательных норм в сфере оказания медицинской и фармацевтической помощи [6–8], а также требований к профессиональной подготовке специалистов фармацевтического профиля в России, установленные нормативными правовыми актами и федеральными государственными образовательными стандартами высшего и среднего профессионального образования по специальности «Фармация».

Результаты и обсуждение

Результаты анализа взаимодействия лиц старше 60 лет со специалистами аптек показали, что 24,1% пожилых людей обращаются за получением консультативной помощи по вопросам самолечения расстройств здоровья, из них 87,3% приобретают рекомендованные специалистом аптеки ЛП, несмотря на необходимость врачебного контроля не только состояния здоровья пожилых пациентов, но и применения ими всех ЛП.

Установлено, что в 68,8% случаев целью обращения пожилого человека в аптеку является приобретение ЛП, назначенных врачом. В ходе фармацевтического обслуживания 34,4% геронтологических больных сообщили специалисту аптеки о самостоятельном изменении назначенной схемы лечения (нерегулярный прием ЛП, изменение дозировки/кратности приема ЛП, отмена ЛП). Важно отметить, что 15,4% пожилых людей, обратившихся в аптеку за время исследования, сообщили фармацевтическому работнику, что приобретают ЛП по собственной инициативе (без назначения врача). Свыше 80% пожилых граждан, принявших участие в исследовании, в ходе диалога в аптеке показали высокую степень доверия фармацевтическим работникам.

Результаты опроса специалистов аптек показали, что 87,4% из них для адекватного обслуживания хотели бы получать непосредственно от врача информацию об основном и сопутствующих заболеваниях посетителя, 82,1% — о назначенных ЛП и продолжительности курса лечения; 44,3% — о склонности к аллергическим реакциям, 21,9% — о возрасте посетителя. Установлено, что, по мнению специалистов аптек, целесообразным является сообщение врачу такой информации о конкретном посетителе, как: несоблюдение больным схемы лечения (94,8% респондентов), жалобы посетителя, с которыми он обращается в аптеку, минуя врача (71,9%), приобретение ЛП без назначений и рекомендаций врача (в рамках осуществления «ответственного самолечения», 82,3%), проявление побочных действий ЛП (98,3%). В единичных случаях специалисты также отметили целесообразность сообщения врачу сведений об ухудшении самочувствия больного, нежелании обращаться в медицинскую организацию при наличии симптомов и недомоганий, финансовых затруднениях при приобретении ЛП и др.

Изучение нормативных правовых актов показало, что организация информационного взаи-

модействия медицинских и аптечных организаций по вопросам оказания помощи геронтологическим больным не противоречит законодательным нормам в сфере здравоохранения. Однако важно подчеркнуть, что данное взаимодействие предполагает информационный обмен персональными данными пациентов (в том числе составляющих врачебную тайну) и в рамках российского законодательства может осуществляться только с согласия гражданина, которое должно быть оформлено в письменной форме [8].

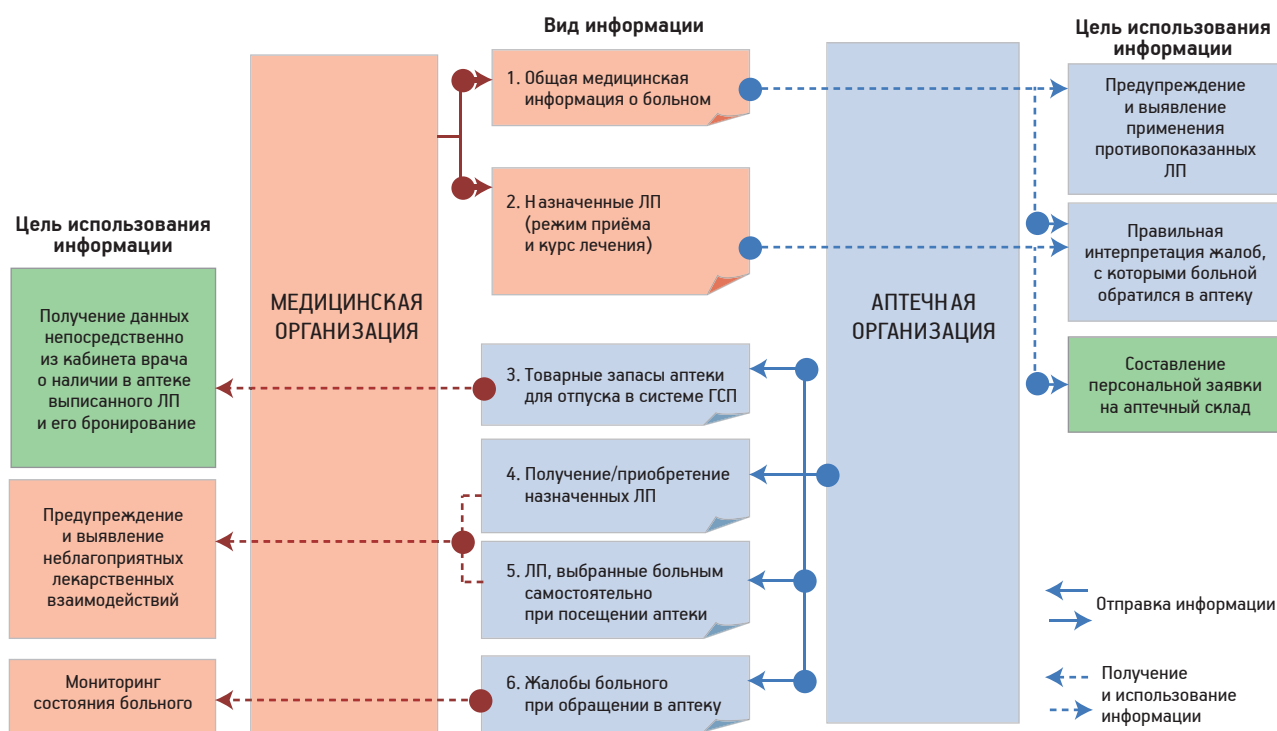
На основании результатов опроса фармацевтических работников и анализа взаимодействия с ними лиц старше 60 лет нами разработаны следующие направления информационного взаимодействия специалиста аптеки и врача медицинской организации при терапии конкретного пациента:

- назначение и обеспечение ЛП;
- проблемы, связанные с применением ЛП, выявленные в аптеке (низкая комплаентность, проявление побочных реакций и др.);
- повод и результат обращения больного в аптеку.

Для реализации данных направлений нами разработана концептуальная модель организации информационного обмена специалистов медицинских и аптечных организаций, которая отражает рекомендуемые виды информации, отправителя инфор-

мации (специалист аптеки или врач), потребителей информации, а также цель использования каждого вида информации (рисунки).

Как видно из рисунка, предметом информационного обмена должна быть медицинская и фармацевтическая информация о пациенте. Согласно концептуальной модели, специалист аптеки должен получать общую медицинскую информацию о больном непосредственно от врача, что является особо актуальным при фармацевтическом обслуживании лиц пожилого возраста, так как геронтологические больные, как правило, имеют более одного хронического заболевания и, в связи с возрастными особенностями, не всегда могут четко сформулировать диагноз. Наличие данной информации в аптеке позволит фармацевтическому работнику предупредить и/или своевременно выявить применение больным противопоказанных ЛП и ЛП в дозировках, не рекомендуемых в пожилом возрасте при отдельных патологиях. Более того, знание диагноза геронтологического больного позволит специалисту аптеки правильно интерпретировать жалобы на недомогания, например в случае обострения хронического заболевания, и рекомендовать обращение к врачу (при этом информация о диагнозе больного поможет специалисту аптеки убедительно аргументировать данный совет).



Концептуальная модель организации информационного обмена между специалистами медицинских и аптечных организаций (ЛП — лекарственные препараты; ГСП — государственная социальная помощь)

Известно, что для пациентов пожилого возраста особое значение имеет возможность своевременного получения в аптеке всех назначенных ЛП, поэтому руководитель аптеки должен предусмотреть потребность таких больных в ЛП. Для этого сотрудникам аптеки необходимо получать от врача информацию о назначенных ЛП, в том числе в системе государственной социальной помощи (ГСП). Кроме того, согласно концептуальной модели, фармацевтический работник должен сообщать врачу информацию о товарных запасах аптеки, в том числе для отпуска в системе ГСП. Очевидно, что данные сведения рационально передавать в цифровом формате, при этом целесообразно предусмотреть возможность бронирования врачом выписанного ЛП. По нашему мнению, информационный обмен в данных направлениях будет особо приветствоваться геронтологическими больными, которые зачастую имеют сниженную мобильность и затрудняются посещать несколько аптек в поисках ЛП.

В рамках персонализации фармацевтического обслуживания сведения о назначенных, полученных/приобретенных и выбранных больным самостоятельно в рамках самолечения ЛП должны использоваться специалистами аптеки для предупреждения и выявления неблагоприятных лекарственных комбинаций, что особо важно для тех геронтологических больных, которые одновременно наблюдаются у нескольких врачей, а также прибегают к самолечению. В случае проявления побочных эффектов назначенных ЛП вышеуказанная информация позволит фармацевтическому работнику правильно интерпретировать жалобы посетителя.

Результаты исследования свидетельствуют, что около $1/4$ геронтологических больных при расстройствах здоровья обращаются в аптеку, минуя врача, и принимают не назначенные ЛП. По нашему мнению, информация о недомоганиях больного (которые он не сообщает на приеме) и применении ЛП, не предусмотренных назначенной схемой лечения, может быть полезна врачу и использована при лечении больного.

Важно подчеркнуть, что информационное взаимодействие медицинской и аптечной организаций целесообразно при условии посещения пациентом одной аптеки, а также при создании единого информационного поля между поликлиникой и аптекой в цифровом формате в режиме *on-line*, так как обмен информацией на бумажном носителе

неоперативен и значительно увеличит нагрузку на специалистов.

Предлагаемая концептуальная модель ориентирована на удовлетворение потребностей больного и достижение наилучшего результата терапии. По нашему мнению, применение данной модели будет способствовать не только достижению целей использования информации (см. рисунок), но и формированию цепочки «врач—пациент—специалист аптеки», каждый член которой станет ответственным участником процесса индивидуализированной терапии больного.

Стоит отметить, что данная концептуальная модель носит универсальный характер и может быть полностью или частично использована при терапии пациентов любого возраста. Однако, в связи с такими особенностями терапии пожилых людей, как существенное изменение фармакокинетики и фармакодинамики ЛП, высокая вероятность развития интоксикации от применения ЛП, большее значение комплаенса в гериатрии по отношению к общетерапевтической практике, мы считаем, что организация информационного обмена в соответствии с предложенной моделью будет более востребована специалистами при оказании помощи лицам пожилого возраста. Кроме того, организация команды «врач—пациент—специалист аптеки» обеспечит пациентов дополнительной опекой со стороны специалистов системы здравоохранения, что особенно важно именно для геронтологических больных в силу их психологических особенностей.

Одним из хронических заболеваний, широко распространенным среди людей пожилого возраста и оказывающим значительное влияние на качество жизни человека, является сахарный диабет. В этой связи, для создания условий активного участия в жизни общества граждан пожилого возраста, при поддержке Министерства здравоохранения Пермского края осуществляется апробация вышеуказанной методологии на геронтологических больных сахарным диабетом. На настоящем этапе работы определена площадка для апробации организации информационного взаимодействия, ведется разработка документации, необходимой для соблюдения правовых норм, и создание единого информационного поля «поликлиника—аптека» в цифровом формате согласно изложенным рекомендациям; проводится информирование больных.

Площадкой для апробации организации данного информационного взаимодействия является Городская клиническая поликлиника № 5 и аптека. Данные организации расположены в одном зда-

нии, что определяет возможность личного контакта специалистов по рабочим вопросам.

Результаты изучения нормативных актов показали, что для соблюдения правовых норм при организации информационного взаимодействия медицинских и фармацевтических работников необходимым является оформление письменного согласия гражданина на обработку персональных данных аптечной организацией. В форме согласия, разработанного в рамках вышеуказанной апробации, перечень персональных данных, на обработку которых необходимо получить разрешение, включает: фамилию, имя, отчество гражданина; год рождения; диагноз; сведения о состоянии здоровья (в том числе жалобы, с которыми гражданин обратился в аптеку); назначенные ЛП; полученные ЛП; ЛП, приобретенные без назначения врача.

Важной составляющей фармацевтической помощи является лекарственное обеспечение в системе ГСП. В соответствии с законодательством, прикрепление граждан к аптечной организации является неправомерным и больной имеет право получения ЛП, выписанных в системе ГСП, в любой аптеке. В этой связи, даже при информационном взаимодействии медицинской и аптечной организаций, формирование персонализированного ассортимента ЛП (путем персонализированной заявки на аптечный склад) в конкретной аптеке не всегда возможно, так как больной по субъективным причинам может получить необходимый ЛП в другой аптеке. В этой связи, дополнительно к согласию на обработку персональных данных, предусмотрено оформление информированного письменного согласия гражданина на получение ЛП в системе ГСП в выбранной аптеке в течение установленного периода времени (при этом за больным остается право в любой момент отменить свое решение). Данный документ не имеет юридической силы, однако служит инструментом «добровольного прикрепления» геронтологических больных к аптеке.

Для оперативного ввода и использования информации о геронтологическом больном целесообразным является создание единого информационного поля в цифровом формате между медицинскими и аптечными организациями, функционирующего в режиме *on-line*. В настоящее время в Пермском крае активно внедряется проект электронной медицинской карты пациента, предназначенной для унификации всей медицинской и некоторой фармацевтической информации о пациенте. Площадка для информационного взаимодействия врача и специалиста аптеки разрабатывается

на основе электронной медицинской карты пациента. На первом этапе готовится к реализации часть предлагаемой концептуальной модели информационного взаимодействия, непосредственно связанная с оптимизацией лекарственного обеспечения больных в системе ГСП (разделы: фармацевтическая информация; виды информации: товарные запасы аптеки для отпуска, назначенные ЛП, получение назначенных ЛП), в том числе разрабатывается техническая возможность бронирования ЛП из кабинета врача.

В настоящее время также осуществляется информирование больных, прикрепленных к Городской клинической поликлинике № 5, о возможности «добровольного прикрепления» к вышеназванной аптеке. Для этой цели разработано информационное письмо для пациентов, которое выдается больным на приеме у врача. Письмо состоит из двух частей, первая из которых содержит краткое описание «добровольного прикрепления» и его преимуществ. При заинтересованности пациент вносит свои данные (фамилия, имя, отчество, контактный телефон) и передает информационное письмо в аптеку, где формируется список больных, потенциально готовых к участию в апробации методологии.

Заключение

Как показала работа по подготовке реализации описанной методологии, организация информационного обмена между медицинскими и аптечными организациями является сложной задачей для организаторов здравоохранения, медицинских и фармацевтических работников. Безусловно, перспективность и целесообразность данного информационного взаимодействия может быть оценена только в процессе его реализации. Однако, по нашему мнению, консолидация усилий медицинских и фармацевтических работников при оказании помощи геронтологическим больным будет способствовать повышению качества медицинской и фармацевтической помощи.

Литература

1. Каткова А.Д., Кирщина И.А., Солонина А.В. Обоснование роли фармацевтической помощи в развитии современного здравоохранения // В сб.: Проблемы и пути развития современного здравоохранения: Материалы XVI Междунар. науч.-практич. конф. (Киев, Лондон, 21–26 декабря 2011 г.). Одесса: In Press, 2012. С. 171–173.
2. Кирщина И.А., Солонина А.В. О роли аптеки в мониторинге безопасности лекарственных средств // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2011. № 3/1. С. 11.

3. Кирщина И.А., Солонина А.В., Ростова Н.Б. Профессиональный уровень специалистов, осуществляющих отпуск лекарственных препаратов // Фармация. 2012. № 1. С. 27–30.

4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 N 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения”».

5. Солонина А.В., Крупнова И.В., Порсева Н.Ю. Методология разработки каталога профессиональных компетенций специалистов фармацевтического профиля // Вестн. Росздравнадзора. 2012. № 6. С. 64–67.

6. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

7. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

8. Федеральный закон Российской Федерации от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных».

9. *Developing pharmacy practice. A focus on patient care. Handbook-2006 edition* // World Health Organization and International Pharmaceutical Federation, 2006.

10. *The Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland 2000–2010 (DEHKO)* // <http://www.idf.org> URL: <http://www.idf.org/diabetes-prevention/national-plans/finland>.

11. *United Nations General Assembly Resolution A/RES/64/265: Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 2010.*

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 183–188

A. D. Semenova, I. A. Kirschina, A. V. Solonina

PROSPECTS OF INFORMATION INTERACTION OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL SPECIALISTS IN ASSISTING GERIATRIC PATIENTS

Perm State Pharmaceutical Academy, 2 ul. Plevaya, Perm 614990; e-mail: solonina@mail.ru

The authors substantiate the necessity for information exchange among medical and pharmaceutical specialists in providing health services to elderly people. Mandatory conditions for the implementation of the exchange of information are defined and the conceptual model is proposed for information interaction between the medical and pharmacy organizations. This model reflects the recommended sections, types of information, the sender information (doctor or pharmacist), consumer of information, and the purpose of using the information included in a separate section. Ability to implement the concept is considered by the example of the Perm region.

Key words: *elderly people, interaction of medical and pharmaceutical specialists, pharmaceutical care*

М. Р. Арпентьева (Минигалиева)

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЯ В РАЗВИТИИ ЭТИХ ФУНКЦИЙ У ПОЖИЛЫХ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, 26;
e-mail: mariam_rav@mail.ru

В статье рассмотрены особенности когнитивных функций у психически больных пожилых людей, типы старения, проанализированы взаимосвязи когнитивных и личностных функций, особенностей миропонимания и качества жизни у пожилых людей. Приведены данные об особенностях когнитивных процессов у пожилых людей, находящихся в условиях психиатрической клиники, а также об особенностях когнитивных процессов и личности у современных пожилых людей в целом, рассмотрены характеристики, способствующие (ресурсы) и препятствующие развитию в пожилом возрасте.

Ключевые слова: старение, когнитивные функции, понимание мира, понимание себя

Актуальность исследования когнитивных функций у пожилых людей связана с общей масштабностью регистрируемой демографами тенденции старения общества. Старение общества — важный фактор социально-экономического развития страны в настоящем и будущем и, в качестве такового, обуславливает необходимость целостного, междисциплинарного анализа процессов старения, в том числе на личностном и когнитивном уровнях, в их взаимосвязи. Это позволяет создать целостное представление о старении и найти новые пути улучшения жизни пожилых граждан и общества в целом, увеличив продолжительность активного долголетия граждан, снизив дисфункциональные проявления, связанные с личностной нереализованностью, отчужденностью стареющих людей от самих себя и общества.

Если рассматривать онтогенез как появление психологических новообразований и смену деятельности, то о старости можно говорить как об одном из его этапов. Однако как и в отношении детства, оценка возраста в процессе старения является дискуссионной и индивидуально вариативной [5, 10 и др.]. В клинических исследованиях обычно фиксируют факты инволюции различных психических функций. Однако инволюции противостоят силы индивидуального развития: если человек в

пожилом и старческом возрасте совершенствует свою деятельность, то инволюция перекрывается прогрессом [1, 2]. Компенсаторные процессы — витаукт — действуют и при самых неблагоприятных вариантах старения — если пожилой человек становится пассивным, утрачиваются социальные связи, формируется замкнутый круг разрушений [6]. Тогда есть два пути развития личностных аномалий: 1) либо заострение и усиление характерологических черт личности, которые достигают в редких случаях своего кульминационного выражения в виде «синдрома Диогена», «старческой психопатизации», «инволюционной эгопатии»; 2) либо психопатические черты характера ослабевают, нивелируются, поскольку возраст изменяет структуру личности, базовым фоном проявлений личностных аномалий и нарушений становятся депрессивно-ипохондрические переживания, возникает «соматизация» личностных аномалий и общая ресоматизация жизни человека [13, 18 и др.].

В стохастических и генетических («встроенных часов» и запрограммированного старения) теориях отмечено снижение в старости способности к самовосстановлению, связанное либо с изнашиваемостью организма, либо с генетически запрограммированной инволюцией и смертью [11, 15]. В синтетической, адаптационно-регуляторной теории возрастного развития, промежуточной между генетическими и стохастическими теориями старения, адаптация направлена на стабилизацию жизнеспособности организма, витаукт.

Число хронических заболеваний, от которых страдает среднестатистический человек, увеличивается на протяжении жизни, особенно в группах с низким социально-экономическим статусом. Возможность заботиться о себе, свойственная группам с относительно высоким социально-экономическим статусом, продлевает жизнь человека, его здоровье и молодость. Возникает проблема влияния на здоровье и когнитивные функции

стареющих людей социальных и личностных факторов, поэтому возрастно-психологический и клинико-психологический подходы к анализу процессов старения в современной науке активно интегрируются с социально-психологическим.

Говоря о старении, ученые рассматривают его с точки зрения способов сохранения и развития пожилым человеком себя как индивида и личности [10]. Ведущей для этого возраста является внутренняя деятельность, направленная на осмысление и принятие своего жизненного пути. Пожилой человек работает над смыслами текущей жизни, воспринимая свою жизнь как целое. Кризис пожилого возраста есть кризис отказа от жизненной экспансии, — отмечает А. Г. Лидерс [8]. На смену экспансии приходит время понять себя и свою жизнь исходя из того, как она сложилась, проанализировать пройденный путь. В этот процесс вовлечены как собственно когнитивные функции пожилого и старого человека, так и его личность в целом. При этом, как отмечал Ю. И. Полищук [13], активная личность стареет иначе, чем пассивная. «Счастливая» старость характеризуется умиротворенностью, мудростью, пониманием себя и мира, созерцательностью и саморефлексией как результатом накопления и переработки жизненного опыта. «Несчастливая» старость связана с повышением уровня личностной тревоги, беспокойства по поводу физического и психического здоровья, благополучия: сомнениями в жизни и отдельных ее «мелочах», неуверенностью в себе, непониманием себя, потерей прежнего и отсутствием нового смысла жизни, размышлением о приближающейся смерти. «Психопатологическая» старость сопровождается нарушениями, при которых особенно личности, их выраженность стираются [18]. Здоровая старость связана с развернутым осмыслением своего жизненного пути, формированием нового миропонимания, болезненная старость — с непониманием и отказом от осмысления, нарушениями личностных и когнитивных функций.

Если рассматривать общее состояние и состояние познавательной сферы пожилых людей, явления инволюции перекрываются и компенсируются явлениями операционного прогресса [1]. Возможности и ограничения когнитивных функций, связанных с ними возможностей и ограничений осмысления себя и мира (самопонимания и миропонимания) стареющего человека в целом связаны с опытом жизни, с накопленными когнитивными и личностными ресурсами, включая опыт утрат, нарушений и переосмыслений, прояв-

ляющихся как на уровне «механики» когнитивных функций, так и их общего состояния. При этом есть сферы, в которых, по мнению ученых, нарушения не наблюдаются или крайне мало выражены: 1) кристаллизованный интеллект, отражающий совокупность когнитивных операций в каждой сфере, в которой человек приобрел фундаментальные знания (стал «экспертом»); 2) практический интеллект: в каждой сфере практической деятельности, в которой человек усвоил эффективные стратегии и приобрел многосторонний опыт (например, в профессиональной сфере); 3) применение распространенных в обществе и постоянно используемых когнитивных стратегий.

Другая типология, отмечающая когнитивные ресурсы пожилых, связана с понятием мудрости как способности целостного понимания себя и мира. Миропонимание — процесс создания смысла явлений окружающего мира, происходящего вне человека, самопонимание — осмысления, происходящего внутри человека. Мудрость, предполагающая развитие и понимание мира и самого себя, интеграцию когнитивных процессов на основе личностных ценностей, связана: 1) с разнообразием фактического опыта (общие и специальные знания об условиях жизни и их изменениях); знания, которые предполагают понимание их эпистемологических предпосылок и их значения; 2) с богатым процедурным, метакогнитивным опытом (общие и специальные знания о стратегии принятия решений и советах относительно разных жизненных случаев); обработка информации, включающая понимание того, какие из проблем могут быть решены автоматически, а какие — таким образом — не решаются; 3) с жизненным путем, линией жизни в конкретном историко- и социокультурном контексте (знания о контекстах жизни и их темпоральной (меняющейся) взаимосвязи); понимание и учет окружающего контекста, включающего различные контекстуальные факторы во внешней среде, что инициирует разного рода мысли и действия; 4) с релятивизмом осмысления мира и себя (знания о различиях в ценностях, целях и приоритетах, способах осмысления и жизнедеятельности); с критическим осмыслением, характеризующимся желанием вынести суждение относительно чего-либо и независимым образом это оценить; 5) с толерантностью к неопределенности, неизвестности (знания об относительной недетерминированности и непредсказуемости жизни и способов управлять ею), индивидуальные особенности личности, пред-

полагающие терпимость к неопределенности и препятствиям в жизни [14, 17, 21].

Мудрость есть способность к использованию неявных знаний и накопленных в ходе жизни метакогнитивных, по своему характеру эвристических стратегий для осмысления себя и мира. Она предполагает гибкое согласование личностных позиций и интересов (межличностных, связанных с личностью и сверхличностных) и внутренних и внешних контекстов жизнедеятельности (адаптации к существующим внешним контекстам, изменение их и выбор новых окружающих контекстов) в процессе осмысления себя и мира. Поэтому мудрый человек не может быть описан как «психически окаменелый», кризис старения — свидетельство того, что субъект в изменившихся условиях готов и способен к изменению образа жизни и внутренней позиции.

Накопление жизненного опыта в старости, не связанное с его осмыслением, аналогично хроническому посттравматическому расстройству: переживание вторжения травмы в повседневную жизнь, постоянная тревога и страх, избегание (прошлого и будущего) опыта и отчуждение, включая переживание себя нереальным, диссоциированным со своим телом. Отсутствие миропонимания, осмысленности жизни как диалога с миром ведет к тому, что этот опыт переживается как виктимизация, а мир — как сумасшедший, непрогнозируемый, угрожающий, в котором партнеров не интересует происходящее внутри и снаружи у них и у других людей, что запускает дальнейшие циклы повседневной травматизации, вызывающей преждевременный износ человека и его старение [3, 4, 23]. Способность переработать жизненный опыт и выразить миропонимание противостоит угнетению, изоляции, дезориентации. Жизнь человека открыта, в ней всегда есть много возможностей изменения. И даже при условии того, что для многих пожилых исчерпываются возможности серьезных внешних изменений в жизни, но они открываются для изменений внутри: ведущей деятельностью становится работа по принятию и переосмыслению своего жизненного пути. В этом процессе особенно важны ресурсы, свойственные пожилому возрасту: мудрость, или жизненный опыт, нереализованные потребности духовно-познавательного, творческого плана, сформированные в течение жизни, способность к социальным контактам и необходимость в них, способность и желание к изменению [3, 19, 24].

Е. Spinelli [23] в связи с проблемой особенностей миропонимания взрослых и пожилых людей

говорит о седиментации (*sedimentation*), имея в виду ригидные, застывшие представления человека о себе и мире. Именно седиментации человека о себе и мире мешают использовать имеющиеся возможности. Ограниченное, суженное понимание себя и мира создает новые проблемы: седиментации уменьшают возможность (свободу) выбора, в том числе аутентичного способа бытия, исправления ошибочно выбранных направлений, а значит, провоцируют ускоренное старение.

На этот процесс влияют также культурные нормы. В разных культурах и в различные исторические периоды доминируют те или иные типы старения и отношения к старости. Социальная нестабильность поддерживает множественность типов представлений о старости — ее ненормативность. Это, с одной стороны, весьма продуктивно — с точки зрения вариативности реконструкции образа старости и пожилого человека, его места в обществе и самопонимания. Однако, с другой стороны, это фактор повышенного риска: не каждый пожилой человек, истощенный решением проблем социального бытия, может эту возможность осмыслить и реализовать. Такая «свобода» без прав — один из факторов риска заболевания — соматического или психического. В современной России, в связи с периодом перестройки и дальнейшей реорганизацией общественного строя, сопровождавшихся отрицанием всех ценностей и достижений дореволюционного периода, старшее поколение испытало чувство глубокой обиды и разочарования: вся их жизнь и работа на благо общества была признана бесполезной, ненужной. Однако обстоятельства побуждают пожилых людей активизировать свою позицию, жить более насыщенной жизнью, продолжать работу и после наступления пенсионного возраста. Кроме того, старость — время осмысления вопросов, связанных с интеграцией проблем жизни и смерти, открытости, незащищенности и, вместе с тем, закрытости, агрессии, свободы и подчинения; решения вопросов о том, как находить смысл в ситуации, когда это кажется невозможным, как понять свое и чужое страдающее бытие в мире, как достойно и продуктивно встретить неизбежные данности экзистенции (смерть, страх, бессмысленность и так далее), жить в согласии с собой, принять незащищенность и свободу. Основа нарушений и болезней в жизни человека — отчужденные, неосмысленные аспекты его жизни, например смертность, неизбежность выбора, неизбежность других людей. У человека в течение жизни есть выбор — осмыслить или уйти от осмысления.

Уходя от переживания смертности, уязвимости, человек фиксирует состояния страха и депрессии. Уходя от неизбежности пространства и времени, он обрекает себя на диссоциацию с миром (жизнью). Уходя от присутствия других — входит в состояние изоляции, стыда или гордыни. Болезнь, ее симптомы свидетельствуют о том, что осмысления человеком себя и мира, в котором он живет, прервано и не произошло [19, 22].

Психологическая помощь как «метод осознания своей судьбы» помогает человеку понять себя и изменить способ бытия в мире. R. Leing пишет, что переживание присутствия себя в мире как реальной, целостной и непрерывной личности есть онтологическая защищенность. При ее отсутствии, незащищенности человек понимает мир как опасный, неинтересный, чужой, он озабочен тем, как себя сохранить, беспокоясь о себе больше необходимого [3, 9, 24]. Возникают страхи поглощения (потери автономии, свободы), состояния взрыва, опустошенности (осмысление мира как опасного, могущего насильно врваться в личное пространство человека) и окаменения (деперсонализация как «отключение» от опасного мира и переживание омертвляющей изоляции вместе со страхом стать мертвым, не обладающим бытием предметом, вещью в мире другого). Поэтому важно, чтобы общество, учитывая все экономические, политические и демографические факторы, способствовало продлению активной трудовой деятельности пожилых людей.

Таким образом, для продуктивной старости необходимо наличие внешних и внутренних условий. Развитие понимания себя и мира у пожилых и старых людей, развитие и сохранение их когнитивных функций — важный ресурс их жизни, особенно в ситуации различных психических и соматических нарушений, болезней. Это важно учитывать, поскольку психические заболевания до сих пор нередко воспринимаются как повод стигматизации. Одной из причин стигматизации душевнобольных является то, что психическое заболевание существенно затрагивает и изменяет личностные человеческие качества пациентов, что пугает и отталкивает окружающих, мешая им «увидеть за болезнью человека». Иногда, в случае немедицинских подходов, личностные человеческие качества принимают за проявления болезни. Как писал R. Leing [9], «стандартный психически ненормальный пациент есть функция стандартного психиатра и стандартной психбольницы». Э. Гоффман также отмечал, что существование континуума с хорошо приспособившимися гражданами на одном конце и пол-

ностью проявившимися психотиками — на другом, сомнительно: «Сообщество есть сообщество. Насколько оно диковинно для тех, кто в него не входит, настолько же оно естественно, даже если и нежелательно, для тех, кто живет внутри него» [9]. Поэтому, чтобы понять состояние и жизнь пожилого человека, обладающего, в силу жизненного опыта, множественными контекстами осмысления себя и мира, нужно понимать эти контексты: тогда кажущееся психической «регрессией» обретает обычный человеческий смысл.

Однако, как отметил M. Foucault, общество формирует понятие «нормы» — «нормального психического поведения», на основании которого требует изоляции и лишения гражданских прав «ненормальных» (то есть не служащих интересам власти) людей [16]. Поэтому отказ от проведения четкой грани между понятием психической нормы и патологии способствует дестигматизации, уменьшая дистанцию с душевнобольными, особенно выраженную в случае пожилых душевнобольных, да и пожилых соматически больных. Вместе с тем, тривиализация психических и хронических соматических заболеваний, как и их «поэтизация» — попытка рассмотрения болезни как «путешествия в неизвестное», — непродуктивны. Здесь уместно вспомнить W. Griesinger: «Психиатрия знает только совокупность симптомов, происхождение их знает только приблизительно, а механизма совсем не знает» [20].

Когнитивная сфера личности, особенно в пожилом возрасте, тесно связана с общим состоянием человека. Это влияние носит, по крайней мере, двусторонний характер: чем более психологически благополучно существование и жизнь пожилого человека в целом, тем более сохранными оказываются его когнитивные функции, и наоборот. Поэтому необходимо не только оценить характер когнитивных нарушений, но и изыскать возможности реабилитационного и развивающего воздействия на личность пациента и подходы к активизации его самого. Важно учесть факт сближения профилей личности и профилей когнитивных способностей у пациентов психиатрических и соматических клиник в результате длительного и неоднократного пребывания в условиях стационара, а также в результате разрушающего воздействия болезни на состояние когнитивных и иных функций субъекта. Кроме того, необходимо определить «ведущий» компонент в симптомокомплексе нарушений. Здесь можно выделить два пути: 1) от нарушения когнитив-

ных функций к нарушению личностных функций; 2) от нарушений личностного функционирования к нарушению когнитивных функций.

В эмпирическом исследовании когнитивных функций у пожилых людей и их связи с состоянием личности мы обратились к изучению их взаимосвязи с личностными особенностями и состоянием пожилых людей. Мы исходили из того, что ситуация социальной нестабильности в нашей стране сопровождается ценностно-нормативным кризисом, разрушением старой системы ценностей и представлений. Эта ситуация приводит к кризису индивидуального сознания, к обострению и усилению имеющихся и появлению новых противоречий в функционировании личности, ее структуре, в частности — на уровне ее когнитивных функций (дисфункций). В свою очередь, возникает необходимость выявления такого рода дисфункций, их природы, взаимосвязи с дезадаптивными процессами и состояниями личности, например с депрессивными состояниями. Мы исходили из гипотезы, что состояние когнитивных функций и нарушения в развитии этих функций у пожилых психически больных людей связаны с показателями состояния и развития их личности, например выраженностью психотического состояния (психическим статусом) личности, уровнями волевого контроля и работоспособности, обучаемости, с удовлетворенностью жизнью и практической направленностью жизнедеятельности.

В нашем исследовании основную группу составили 20 пожилых и старых пациентов 60–80 лет, находившихся на стационарном лечении в Калужской областной психиатрической больнице, с преимущественными диагнозами шизофрении, старческого слабоумия, сосудистого психоза. Контрольную группу составили 20 психически здоровых пожилых жителей Калуги, имеющих одинаковый с испытуемыми возраст и социальный статус. Все респонденты имели среднее специальное или незаконченное высшее образование.

Исследование, посвященное попытке целостного изучения когнитивных функций у пожилых пациентов, включало сочетание тестовых методик, наблюдений и бесед, фиксирующих состояние когнитивных функций и их связь с личностными характеристиками [12]. Основными задачами беседы с пожилыми пациентами было выявление типичных социальных характеристик (социальный статус, уровень образованности, возраст, состав семьи, состояние здоровья) и степени удовлетворенности жизнью в настоящем и прошлом — желание ее из-

менить, преобладающие состояния и наличие внутренних ресурсов развития.

Была применена Гериатрическая шкала измерения уровня депрессии, включающая 30 вопросов, направленных на выявление субъективной оценки пожилым человеком своего психологического состояния. Ответы на вопросы экзистенциального характера, связанные с оценкой своих ресурсов и отражающие отношение человека к процессам старения, позволили выделить три группы пациентов, различающихся по выраженности психических нарушений, и сделать вывод, что пожилой возраст характеризуется наличием своеобразных психологических переживаний, в том числе депрессивных и самоуничижительных, связанных с возникновением психотравмирующих обстоятельств (соматическое неблагополучие, снижение уровня социальной активности, материальные трудности, утраты).

С помощью ряда классических методик оценки когнитивных функций выявлены их нарушения у пожилых пациентов геронтопсихиатрического отделения, сочетающиеся со стойкой дезадаптацией лиц изучаемого возраста:

1) нарушение общей работоспособности и истощаемость, неспецифические нарушения памяти и других психических процессов;

2) импульсивность, нарушение целенаправленности деятельности, анализа, снижение уровня обобщения, отвлекаемость и персеверации;

3) отдельные трудности когнитивных операций, в частности типичное для большинства пациентов ухудшение понимания логико-грамматических отношений, свидетельствующие об изменениях деятельности мозга.

Для оценки взаимосвязи когнитивных и личностных ресурсов у пожилых людей им предложена авторская модификация проективного опросника «Методика незаконченных предложений», направленного на оценку себя как мудрого или немудрого человека, 15 суждений которого выявляют понимание людьми самого феномена мудрости, оценку себя как человека мудрого, соответствие критериям мудрости. Было выявлено, что среди психически здоровых пожилых людей около 60 % считают себя мудрыми. Среди пациентов этот показатель ниже — порядка 15 %: жизненный опыт этих пожилых людей не стал организующим компонентом их жизнедеятельности и, в том числе, их когнитивных функций, понимания себя и мира.

В целом состояние когнитивных функций у пожилых психически больных людей, нарушения в развитии этих функций положительно связаны с

показателями общего состояния и развития их личности: общей выраженностью психотического состояния (психического статуса), выраженностью депрессивного состояния, низким уровнем волевого контроля и самоконтроля, подчиняемостью и несамостоятельностью, низким уровнем работоспособности, эмоциональной устойчивости и обучаемости, низкой удовлетворенностью жизнью и практической направленностью их жизнедеятельности.

Когнитивные функции пожилых людей находятся в процессе двоякого взаимодействия с целым рядом личностных особенностей:

- жизненный опыт, знания и умения пожилого человека могут выступать в качестве интегрирующего начала, при этом когнитивные функции не угасают, а, напротив, развиваются, человек переживает состояние мудрости, предполагающей наличие самоконтроля, метакогнитивных структур и так далее;

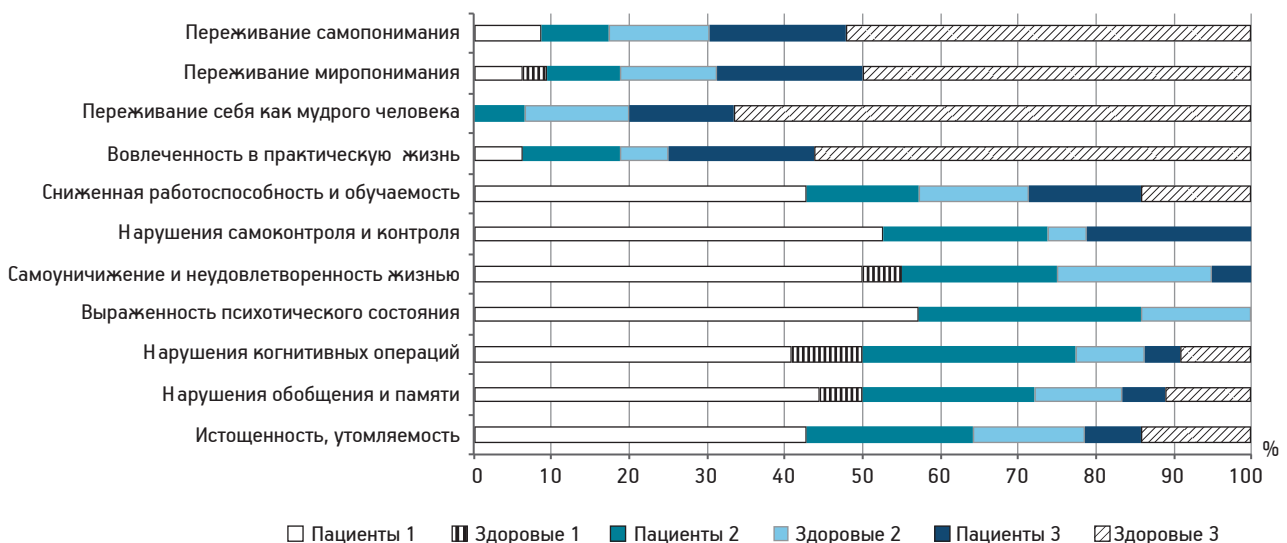
- жизненный опыт, не будучи интегрированным в систему личности и ее познавательных отношений к себе и миру, начинает трансформироваться под влиянием личностных особенностей, которые в пожилом возрасте, не будучи осознанными и сознательного трансформируемыми, часто приобретают формы акцентуаций и далее становятся материалом психотических фантазий, преобразуются.

Гистограмма суммирует наиболее значимые результаты исследований, отражая процентные соотношения выраженности тех или иных показателей

в трех группах респондентов, отличающихся выраженностью психических нарушений (*рисунок*).

Таким образом, развитие когнитивных функций в пожилом возрасте непосредственно связано с состоянием личности, что проявляется в гармоничности и полноте ее миропонимания и самопонимания, переживаемых как мудрость, и в вовлеченности в практическую жизнь, удовлетворенности жизнью. Мера осознанности— включенности и характер включения жизненного опыта в структуру жизнедеятельности пожилого человека во многом определяют состояние его когнитивных функций. Последние могут либо обслуживать упрощающиеся и всё более однообразные по мере старения процессы социальной жизнедеятельности, либо выступать как центральные структуры, с функционированием и развитием которых связано выполнение ведущей деятельности пожилого и старческого возраста — внутренней деятельности понимания окружающего мира и себя в мире, о чем неоднократно писали его исследователи [7, 8, 18 и др.].

Мудрость как качество когнитивных функций у пожилых и старых людей представляет собой ориентацию в явлениях внешнего и внутреннего мира, умение использовать жизненный опыт в практической жизнедеятельности, гармонизировать ее, переживая мир как источник опыта, строить неотчужденные отношения с миром, окружающими людьми. Ценности личности управляют состоянием и развитием когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте, предотвращая их распад и позволяя, за счет активного формирования мета-



Сводные результаты методик оценки когнитивных функций, психического состояния и мудрости пациентами психиатрической клиники и здоровыми пожилыми людьми.

1 — представители группы с наибольшей выраженностью психических нарушений; 2 — группы со средней и 3 — с минимальной выраженностью психических нарушений

когнитивных процедур, увеличивать продуктивность когнитивных процедур и жизнедеятельности личности в целом. Это проявляется в удовлетворенности жизнью и собой, психическом здоровье и сохранении интереса к жизни, обучению и труду.

Литература

1. *Ананьев Б.Г.* Психология и проблемы человекознания / Под ред. А.А.Бодалева. М.: ИПП; Воронеж: НПО «МОДЭК», 1996.
2. *Анцыферова Л.И.* Поздний период жизни человека: типы старения и возможности поступательного развития личности // Психол. журн. 1996. № 6. С. 60–70.
3. *Бите И.* Экзистенциальный подход в терапии клиентов, переживших насилие // В кн.: Экзистенциальное измерение в консультировании и психотерапии (т. 2) / Сост. Ю. Абакумова-Кочюнене. Биштонас–Вильнюс: ВЕЭАТ, 2005.
4. *Калшед Д.* Внутренний мир травмы. М.: Акад. проект; Екатеринбург: Деловая книга, 2001.
5. *Крайг Г.* Психология развития. СПб.: Питер, 2000.
6. *Краснова О.В., Лидерс А.Г.* Социальная психология старости. М.: Академия, 2002.
7. *Ливехуд Б.* Кризисы жизни — шансы жизни. Калуга: Духовное познание, 1994.
8. *Лидерс А.Г.* Кризис пожилого возраста — гипотеза о его психологическом содержании // Психология зрелости и старения. 2000. № 2 (10). С. 6–11.
9. *Лэнг Р.Д.* Расколотое «Я». СПб.: Белый Кролик, 1995.
10. *Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю.* Введение в психофизиологию. М.: МПСИ, 2002.
11. *Морозов Г.В., Шумский Н.Г.* Введение в клиническую психиатрию. М.: Мед. книга, 1998.
12. *Общая психодиагностика* / Под ред. А.А.Бодалева, В.В.Столина. М.: МГУ, 1987.
13. *Полищук Ю.И.* Новая форма гериатрической помощи — кабинет психотерапии при территориальном центре социального обслуживания // В сб.: I Рос. съезд геронт. и гериат. Самара: СГУ, 1999.
14. *Стернберг Р.Дж., Форсайт Дж.Б., Хедланд Дж. и др.* Практический интеллект. СПб.: Питер, 2002.
15. *Фролькис В.В.* Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.
16. *Фуко М.* Психиатрическая власть: Курс лекций, прочитанных в Коллеж де Франс в 1973–1974 учеб. году. СПб.: Наука, 2007.
17. *Холодная М.А.* Психология интеллекта: парадоксы исследования. СПб.: Питер, 1997/2002.
18. *Яцемирская Р.С.* Психопатология старческого и пожилого возраста. М.: МГСУ, 2002.
19. *Cohn H.W.* Existential thought and therapeutic practice: an introduction to existential psychotherapy. L.: Sage, 1997.
20. *Griesinger W.* Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende. Berlin, August Hirschwald, 1892.
21. *Holliday S.G., Chandler M.J.* Wisdom: explorations in adult competence. Basel: Karger, 1986.
22. *May R.* Freedom and Destiny. New York: Norton, 1999.
23. *Spinelli E.* Tales of un-knowing: therapeutic encounter from an existential perspective. London: Dukworth, 1997.
24. *Van Deurzen-Smith E.* Ontological insecurity revisited // Existential challenges to psychotherapeutic theory and practice: selected papers from the Journal for existential analysis. 1995. Vol. 1. № 5.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 1. P. 189–195

M.R. Arpentieva (Minigalieva)

COGNITIVE FUNCTION AND ABNORMALITIES IN THEIR DEVELOPMENT IN ELDERLY MENTALLY ILL PEOPLE

K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University, 26 ul. Stepana Razina, Kaluga 248023; e-mail: mariam_rav@mail.ru

This article considers the peculiarities of the elderly people understanding of the world, types of aging, which is determined by how mature and old people understand the world and themselves, analyses interrelationship between cognitive and personal functions, features attitude and the older people quality of life. Data on features of cognitive processes in psychiatric clinic older patients, as well as of these peculiarities and personality in older persons in general are described: characteristics supporting (resources) and preventing development in old age are considered.

Key words: *aging, cognitive function, understanding of the world, understanding yourself*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2015 г.

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2015 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождается письмом научного руководителя, рекомендующего работу на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в выполнении работы (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2015 г. на имя президента Общества по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова —
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2016 г.