

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2015
Том Vol. 28

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

История геронтологии

Генетические аспекты

Физиологические механизмы
старения

Биомаркеры ускоренного старения

Патогенез ассоциированных
с возрастом заболеваний

Психологические и социальные
проблемы пожилых



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, № 2

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, № 2

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В. Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак	(Санкт-Петербург)	— ответственный секретарь
В. С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
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. № 2. 202 с., ил.

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

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

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

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

Главный редактор В. Н. Анисимов

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

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

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

Подписано в печать 20.03.2015 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 25,25.

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

© Успехи геронтологии, 2015
© Геронтологическое общество, 2015

<p><i>Стамблер И. С.</i> Илья Ильич Мечников — основатель науки о долголетии и один из основателей современной медицины: в честь 170-летия</p>	207	<p><i>Stambler I. S.</i> Elie Metchnikoff — the founder of longevity science and a founder of modern medicine: In honor of the 170th anniversary</p>
<p><i>Маклакова И. Ю., Ястребов А. П., Гребнев Д. Ю.</i> Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток</p>	218	<p><i>Maklakova I. Yu., Yastrebov A. P., Grebnev D. Yu.</i> Changing of the morphometric and cytological indexes of the spleen in the condition of acute blood loss on the background of stem cells insertion</p>
<p><i>Чотчаева З. Х., Щеглова Е. В., Боева О. И., Хайт Г. Я., Магазинок Т. П., Рогова С. Ш., Байкулова М. Х., Лайпанова А. И.</i> Сывороточная концентрация и генетический полиморфизм матриксной металлопротеиназы 9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа при сенильном аортальном стенозе</p>	222	<p><i>Chotchaeva Z. Ch., Shcheglova E. V., Boeva O. I., Hait G. Y., Magazinyuk T. P., Rogova S. Sh., Baikulova M. Ch., Laipanova A. I.</i> Matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 serum concentrations and genetic polymorphism in senile aortic stenosis</p>
<p><i>Шривастава И., Тукрал Н., Хасийя Я.</i> Генетика возрастных заболеваний человека</p>	228	<p><i>Srivastava I., Thukral N., Hasija Y.</i> Genetics of human age related disorders</p>
<p><i>Вайсман Н. Я., Евгеньев М. Б., Голубовский М. Д.</i> Множественные аллели транскрипционного фактора генов теплового шока оказывают влияние на выживаемость <i>Drosophila melanogaster</i> при неблагоприятных условиях среды</p>	248	<p><i>Weisman N. Ya., Evgen'ev M. B., Golubovskiy M. D.</i> Various alleles of <i>hsf</i> heat-shock transcription factor of <i>Drosophila melanogaster</i> increase viability of its carriers in unfavorable environments</p>
<p><i>Губин Д. Г., Вайнерт Д.</i> Динамика временной организации в процессе старения. 1. Центральные и периферические механизмы</p>	257	<p><i>Gubin D. G., Weinert D.</i> Temporal order deterioration and circadian disruption with age. 1. Central and peripheral mechanisms</p>
<p><i>Савченко Р. Г., Костылева С. А., Одинокоев В. Н., Ахметкиреева Т. Т., Беньковская Г. В.</i> Стрессо- и геропротекторные свойства 20-гидроксиэксидизона и его производных</p>	269	<p><i>Savchenko R. G., Kostyleva S. A., Odinokov V. N., Akhmetkireeva T. T., Benkovskaya G. V.</i> Stress-and gero protective properties of 20-hydroxyecdysone and its derivatives</p>
<p><i>Мендель О. И., Лучихина Л. В., Мендель В.</i> Старение и остеоартроз. Хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор)</p>	274	<p><i>Mendel O. I., Luchihina L. V., Mendel W.</i> Aging and osteoarthritis. Chronic nonspecific inflammation as link between aging and osteoarthritis (review)</p>
<p><i>Внуков В. В., Панина С. Б., Кролевец И. В., Милутина Н. П., Ананян А. А., Забродин М. А., Плотников А. А.</i> Особенности окислительного стресса в крови и синовиальной жидкости при гонартрозе</p>	284	<p><i>Vnukov V. V., Panina S. B., Krolevets I. V., Milutina N. P., Ananyan A. A., Zabrodin M. A., Plotnikov A. A.</i> Features of oxidative stress in the blood and the synovial fluid associated with knee osteoarthritis</p>
<p><i>Кытjikова О. Ю., Гвозденко Т. А., Веремчук Л. В.</i> Особенности взаимосвязей гомеостатических систем как показателей адаптивных перестроек у пожилых</p>	290	<p><i>Kytjikova O. Yu., Gvozdenko T. A., Veremchuk L. V.</i> Features of interrelations of homeostatic systems as indicators of adaptive reorganizations in elderly</p>
<p><i>Мальшиев М. Е., Лобейко В. В., Иорданишвили А. К.</i> Иммунные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области</p>	294	<p><i>Malyshev M. E., Lobeyko V. V., Iordanishvili A. K.</i> Immune parameters of saliva in persons of different age residing in St. Petersburg and Leningrad region</p>
<p><i>Дюков Е. В., Бачинская Н. Ю., Холин В. А., Коляда А. К., Вайсерман А. М.</i> Генетические и эпигенетические детерминанты болезни Альцгеймера</p>	299	<p><i>Dyukov E. V., Bachinskaya N. Yu., Cholin V. A., Kolyada A. K., Vaiserman A. M.</i> Genetic and epigenetic determinants of Alzheimer's disease</p>

<p><i>Смольников А.В., Козлов К.Л., Качесов Э.Ю., Тишко В.В., Олексюк И.Б.</i> Опыт каротидного стентирования в острый период ишемического инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	307	<p><i>Smolnikov A. V., Kozlov K. L., Kachesov E. Yu., Tishko V. V., Oleksyuk I. B.</i> Carotid stenting experience in the acute phase of ischemic stroke in patients of elderly and senile age</p>
<p><i>Кирилина С.И., Сирота В.С., Первухин С.А., Прохоренко В.М., Павлов В.В., Баитов В.С.</i> Оценка энергопотребности и роль нутритивной поддержки у пациентов старческого возраста с кишечной недостаточностью при ортопедических операциях высокой степени риска</p>	316	<p><i>Kirilina S. I., Sirota V. S., Pervukhin S. A., Prokhorenko V. M., Pavlov V. V., Baitov V. S.</i> Assessment of energy needs and the role of nutritional support in senile patients with intestinal failure in orthopedic surgery of high risk</p>
<p><i>Кутафина Н.В., Медведев И.Н.</i> Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе</p>	321	<p><i>Kutafina N. V., Medvedev I. N.</i> Platelet aggregation in clinically healthy persons of the second coming of age living in the Kursk region</p>
<p><i>Оракова Ф.Х., Инарокова А.М., Рамазанова К.А., Семёнова И.Л.</i> Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у больных пожилого возраста с бронхиальной астмой</p>	326	<p><i>Orakova F. H., Inarokova A. M., Ramazanova K. A., Semenova I. L.</i> Dynamics of twenty-four hour monitoring of blood pressure in elderly patients with bronchial asthma</p>
<p><i>Башкирёва А.С., Качан Е.Ю., Кулапина М.Э.</i> Психофизиологические маркеры ускоренного старения у работающих во вредных условиях. Сообщение I. Возрастные изменения кратковременной памяти</p>	329	<p><i>Bashkireva A. S., Kachan Ye. Yu., Kulapina M. E.</i> Psycho physiological markers of accelerated aging among those working with occupational hazards. Communication I. Age-related changes in short-term memory</p>
<p><i>Башкирёва А.С., Качан Е.Ю., Кулапина М.Э.</i> Психофизиологические маркеры ускоренного старения у работающих во вредных условиях. Сообщение II. Возрастные изменения функции внимания</p>	336	<p><i>Bashkireva A. S., Kachan Ye. Yu., Kulapina M. E.</i> Psycho physiological markers of accelerated aging among those working with occupational hazards. Communication II. Age-related changes in the function of attention</p>
<p><i>Баллюзек М.Ф., Машкова М.В., Степанов Б.П.</i> Кахексия — комбинированный, универсальный метаболический синдром и другие причины потери массы тела в старости</p>	344	<p><i>Ballyuzek M. F., Mashkova M. V., Stepanov B. P.</i> Cachexia as a complex metabolic syndrome and other causes of weight loss in elderly</p>
<p><i>Григорьева И.А., Биккулов А.С.</i> Старость, здоровье, активное долголетие и смысловой контекст их упоминания в социальных сетях</p>	354	<p><i>Grigoryeva I. A., Bikkulov A. S.</i> Aging, health and active longevity: semantic context of their mentioning in social networks</p>
<p><i>Есилов А.Б., Калашишникова Н.П.</i> Технологии социальной работы с пожилыми мигрантами: международный опыт и казахстанская практика</p>	360	<p><i>Yessilov A. B., Kalashnikova N. P.</i> Technology of social work with elderly migrants: International experience and Kazakhstan practice</p>
<p><i>Соловьёв А.Г., Новикова И.А., Местечко В.В.</i> Диагностика когнитивной сферы у лиц пожилого возраста</p>	366	<p><i>Soloviev A. G., Novikova I. A., Mestechko V. V.</i> Diagnosis cognition in elderly</p>
<p><i>Заплутанов В.А., Спикина А.А., Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., Ермишин Е.В.</i> Возрастная специфика метаболической терапии алкогольной зависимости у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей</p>	374	<p><i>Zaplutanov V. A., Spikina A. A., Belov V. G., Parfyonov U. A., Ermishin Ye. V.</i> Age-specific metabolic therapy for alcohol dependence in elderly patients with regard to their akmeological features</p>
<p><i>Якушин М.А., Дровникова Л.В.</i> Тактика ведения пациентов старших возрастных групп с учетом возрастной полиморбидности</p>	381	<p><i>Yakushin M. A., Drovnikova L. V.</i> Treatment strategy for patients of older age groups in view of age polymorbidity</p>

<i>Круглов Л. С., Малкова Е. Е., Гнездилов А. В.</i> Психогенно спровоцированные депрессии в пожилом и старческом возрасте: клинические характеристики, особенности актуальных психотравмирующих ситуаций и системы отношений	387	<i>Kruglov L. S., Malkova Ye. Ye., Gnezdilov A. V.</i> Stress-induced depression in old age: clinical characteristics, peculiarities of the psychogenic situations and of relationships system
<i>Иорданишвили А. К., Чёрный Д. А., Янковский В. В., Орлов А. К., Дробкова К. О.</i> Распространенность некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослого человека в разные возрастные периоды	393	<i>Iordanishvili A. K., Chernyj D. A., Jankovskij V. V., Orlov A. K., Drobkova K. O.</i> Prevalence of non-cariou cervical lesions and abfractions of dental hard tissues in an adult in different ages

Исправление:

В журнале «Успехи геронтологии» (2015, т. 28, № 1) на стр. 109 фамилию первого автора читать: *О.Л.Барбараш*, на стр. 117 читать: *О. L. Barbarash*.
Приносим автору извинения за допущенную ошибку.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

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

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>NYHA</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)

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

И. С. Стамблер

ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ — ОСНОВАТЕЛЬ НАУКИ О ДОЛГОЛЕТИИ И ОДИН ИЗ ОСНОВАТЕЛЕЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ: В ЧЕСТЬ 170-ЛЕТИЯ

Отделение науки, технологии и общества. Университет Бар Илан. Рамат Ганн 5290002. Израиль;
e-mail: ilia.stambler@gmail.com

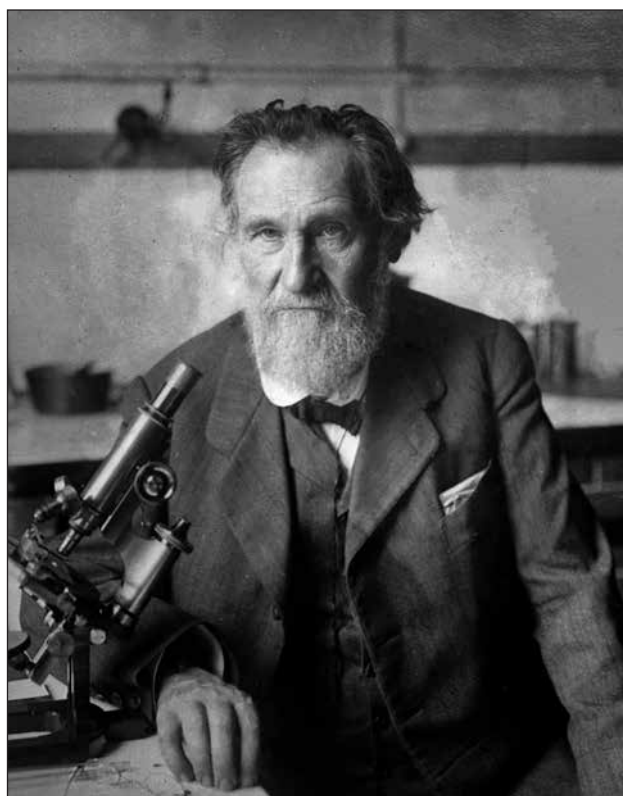
В 2015 и 2016 гг. мы отмечаем двойной юбилей — 170 лет со дня рождения и 100 лет со дня смерти одного из величайших русских ученых, человека, которого можно по праву считать основателем современной иммунологии и геронтологии — Ильи Ильича Мечникова (15 мая 1845 — 15 июля 1916). Наше время можно охарактеризовать как время быстрого глобального постарения населения и в то же время — как период быстрого развития технологий, способных противодействовать дегенеративным процессам старения. В этот период необходимо признать основополагающий вклад Мечникова в развитие средств борьбы со старением и за продление жизни.

Ключевые слова: *И.И. Мечников, история медицины, исследования старения и долголетия*

Илья Мечников — основатель геронтологии

Мир стремительно стареет, что грозит серьезными последствиями для глобального сообщества, в частности экономики. В то же время, стремительно развивающаяся биомедицинская наука и технология стоят на передовых линиях обороны от потенциальной угрозы. Эти две постоянно растущие силы выдвигают геронтологию, с одной стороны, описывающую проблемы старения, с другой — ищущую пути их решения, на центральные позиции мирового научного, технологического и политического обсуждения. В этот период необходимо отдать долг уважения людям, стоявшим у истоков геронтологии не только как научной области, но и как общественного и интеллектуального движения.

Один из наиболее достойных людей в этой области — Илья Ильич Мечников, чье 170-летие со дня рождения празднуется в 2015 г., а 100-летие со дня смерти будет отмечаться в 2016 г. Мечникова можно по праву считать одним из наиболее ранних и авторитетных исследователей в области геронтологии, чьи изыскания легли в основу огромной доли научных дискуссий по проблемам старения



и долголетия, от их начала и до наших дней [30]. Мечников, разумеется, известен как один из крупнейших иммунологов и микробиологов, как заместитель директора Института Пастера в Париже, как лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1908 г. за открытие фагоцитоза, внесшее решающий вклад в развитие клеточной теории иммунитета. Тем не менее, его можно по праву считать «отцом» геронтологии — дисциплины, для которой он впервые предложил название. Как термин «геронтология» (научное изучение старости), так и термин «танатология» (научное изучение смерти) были изначально предложены им в книге «Этюды о природе человека», впервые опубликованной в 1903 г. и знаменующей основание этих научных дисциплин [1]. До сегодняшнего дня Мечников со-

храняет высочайшую научную репутацию во всем мире, в особенности в русскоязычном. Несмотря на это, можно довольно смело утверждать, что не многие, даже среди представителей геронтологического сообщества, хорошо помнят, чему же Мечников в действительности учил. В честь юбилея Мечникова данная статья стремится обновить коллективную память, в том числе относительно некоторых деталей его жизни, что может вызвать интересные аналогии с современными событиями и дискуссиями.

Роль Мечникова в формировании научной геронтологии иногда недооценивается по сравнению с его вкладом в иммунологию. Однако, фактически, после 20 лет борьбы за признание теории фагоцитоза (вопреки ее могучему оппоненту — лидеру немецких микробиологов — Роберту Коху) [32, 33], с 1890-х гг. работа Мечникова была посвящена, в основном, изучению механизмов старения и изысканию средств борьбы с ним.

Одной из наиболее ранних его работ, посвященных этой теме, была статья «*La Dégénérescence senile*» (старческое перерождение), опубликованная в 1897 г. в Париже [23]. Однако сам Мечников отсчитывал начало публичного обсуждения своих исследований старения и долголетия от доклада, сделанного им 22 апреля 1901 г. в Англии, на съезде Манчестерского литературно-философского общества. Именно там, по его словам, он «изложил программу исследования с целью распутать вопрос о старости, казавшийся почти неприступным» [4]. Исследования старения явились непосредственным продолжением его иммунологических исследований. По его мнению, именно элементы иммунной системы, в особенности «фагоциты, или пожирающие клетки», играют главенствующую роль в процессах старческого разрушения. По сути, это была одна из первых (или даже первая) научно и эмпирически обоснованная теория старения и долголетия, основанная на наблюдениях динамического поведения клеток. Из научной теории старения следовали практические предложения укрепления здоровья и продления жизни. Таким образом, Мечникова можно также считать «основателем» современного интеллектуального движения за продление жизни, ищущего средства достижения долголетия на основе научного метода.

Разумеется, теории старения предлагались и до Мечникова, такие как «истощение жизненного тепла» и «жизненной влаги» (Фрэнсис Бэкон, Англия, 1623), истощение «жизненной силы» (Кристоф Вильгельм Гүфеланд, Германия,

1796), «минерализация тканей» (Эдуард Робин, Франция, 1858), «дифференцировка тканей» (Август Вейсман, Германия, 1882), накопление «шлаков обмена веществ» (Гуго Эйзиг, Германия, 1887), накопление «метаплазм» (Макс Кассовитц, Австрия, 1889) и некоторые другие [30]. Однако большинство ранних теорий были, скорее, спекулятивны, если не сказать схоластичны. Можно утверждать, что Мечников предложил первую действительно научную теорию старения и долголетия, основанную на скрупулезных гистологических наблюдениях и на модели динамического физиологического поведения живых тканей. Мечников суммировал свою работу в этой области в книгах «Этюды о природе человека» («*Études sur la Nature Humaine*», впервые опубликовано в 1903 г.) [1] и «Этюды оптимизма» («*Essais optimistes*», 1907) [2], представив наиболее современные биологические, материалистические потенциальные методологии для продления жизни. (Обе работы были первоначально опубликованы на французском языке в Париже издательством «Массон» и переведены на русский самим Ильей Мечниковым и его женой Ольгой. В данной статье использованы русские версии его публикаций.) Работы Мечникова были основаны на бескомпромиссном материализме и позитивизме, дарвинизме, либерализме, пацифизме и глубокой оптимистической вере в прогресс и способность человека к совершенствованию.

В поисках оптимистического мировоззрения

Жизнь Мечникова иллюстрирует решающее влияние общества на науку (не меньшее, чем обратное влияние науки на общество). Его жизнь помогает выявить социальные и экономические условия, способные благоприятствовать или, напротив, мешать развитию науки в целом, и науки о долголетию в частности.

Как Мечников неоднократно признавал, он не всегда был оптимистом [5, 6, 12]. Начальные условия для его научной карьеры в Российской Империи были не самые благоприятные. Он родился в селе Ивановка под Харьковом, на Украине. Его мать, в девичестве Эмилия Невахович, происходила из еврейской купеческой семьи (дочь Льва Неваховича, известного украинского писателя, принявшего протестантизм). Отец, Илья Иванович Мечников, был отставным обедневшим офицером Имперской гвардии (происхождением из молдавского боярского рода Спэтару). Большая

часть приданого Эмилии было, по рассказам, проиграно им в карты. Научной карьеры могло бы и не быть в раскладе. Тем не менее, после окончания Харьковского университета в 1864 г. (в возрасте 19 лет), его исследования морской фауны и эмбриологии в Германии и Италии стали возможны благодаря стипендии в 1 600 руб., полученной по рекомендации хирурга Николая Пирогова (1810–1881). Это предоставило замечательную возможность для начала карьеры талантливого человека с довольно неблагоприятными социально-экономическими данными.

После занятий за границей, в 1870 г. (в возрасте 25 лет) Мечников занял пост профессора зоологии в Одесском университете. Он сохранял эту должность до 1882 г., пока не был вынужден уйти в отставку из-за студенческих волнений и реакционной политики университетских властей, последовавших за убийством царя Александра II (13 марта 1881 г.). От нехватки средств Мечников готов уже был принять должность уездного энтомолога в Полтаве, но благодаря небольшому наследству его второй жены Ольги он получил возможность проводить независимые исследования по сравнительной эмбриологии в Мессине, в Италии, где в 1882 г. он сделал самое важное свое открытие — явление фагоцитоза, «пожирания» клетками чужеродных тел. В результате пребывания в Мессине, Мечников, по его словам, «из зоолога должен был превратиться в патолога и бактериолога» [6]. После возвращения на Украину в течение двух лет он боролся за существование в качестве независимого исследователя, в лаборатории, устроенной им в собственной квартире. После того как и эта инициатива не увенчалась успехом, Мечников создает бактериологическую станцию в Одессе для производства вакцин Пастера против бешенства, сибирской язвы и т. д. Но бесконечная бюрократическая волокита, ревизии и преследования со стороны городских властей, беспрестанные насмешки в прессе и со стороны местных врачебных гильдий сделали его работу невыносимой. В 1887 г. Мечников просит покровительства Луи Пастера, который с радостью предоставил в его распоряжение отдел только что созданного Института Пастера, который стал домом Мечникова до конца его дней.

Личная жизнь Мечникова также была довольно бурной. Он был женат дважды, хотя и не имел детей. После смерти первой жены Людмилы Федорович от туберкулеза в апреле 1873 г. Мечников совершил свою первую попытку самоубийства, приняв большую дозу опиума. После за-

ражения его второй жены Ольги Белокопытовой брюшным тифом, он совершает еще одну попытку, в апреле 1881 г., более научным способом — путем введения себе бактерий рецидивирующего тифа. Как ни странно, после этой попытки его в целом слабое здоровье, особенно зрение, радикально улучшилось. (До конца своей научной карьеры Мечников любил угощать себя и своих коллег изрядными дозами потенциально опасных сывороток.) Поправив здоровье жены и свое, оставив позади невыносимую и бессмысленную бюрократическую и политическую борьбу в Одессе, укрепив свою научную репутацию, найдя финансовую безопасность и продуктивную атмосферу сотрудничества в Институте Пастера, Мечников вступил, по собственному определению, в «оптимистическую», или «жизнеутверждающую», фазу жизни, что непосредственно побудило его к изучению старения и методов продления жизни. Эти исследования возникли и смогли развиваться «при хорошей жизни», в условиях экономической и социальной стабильности, как личной так и государственной. Подобные положительные условия породили желание «продлить прекрасное мгновенье».

Жизнеутверждающая фаза

В конце XIX — начале XX в. Франция стала благодатной почвой для науки о долголетии в целом, и для работы Мечникова в частности. Во второй половине XIX в. во Франции процветали пионеры гериатрии, такие как Шарль-Луи Дюран-Фардель (1815–1899) и Жан-Мартен Шарко (1825–1893), основатели современного терапевтического активизма микробиолог Луи Пастер (1822–1895) и физиолог Клод Бернар (1813–1878). В это время достигли максимальной популярности идеи прогрессивной позитивистской философии Огюста Конта (1798–1857), научного оптимизма Жана Фино (1856–1922) и др. [30]. После франко-прусской войны 1870 г. во Франции воцарился длительный период мира и процветания. Именно в такой интеллектуальной и социальной среде Мечников, по-видимому, чувствовал себя более всего дома, где его работа могла быть наиболее плодотворной.

Мечников любил Россию. Он оставался в тесной связи с ведущими российскими интеллектуалами (в том числе Львом Толстым, чья повесть «Смерть Ивана Ильича» (1886) была вдохновлена ужасающей кончиной старшего брата Мечникова). Илья Мечников ратовал за разви-

тие российской науки. Однако в статье «Рассказ о том, как и почему я поселился за границей» (1909) он объяснил причины, по которым уехал за границу. На эпидемиологической станции его работа постоянно срывалась из-за бюрократических препон, неоправданного, чрезмерного контроля государственных ревизоров, непонимания и противодействия медицинского истеблишмента и прессы. Он не мог продолжать и работу в университете, отчасти из-за политического «брожения» среди студентов, нарушающего нормальный ход занятий, отчасти из-за политических репрессий со стороны университетских властей (например, дисквалификации кандидатов-социалистов). Он не мог терпеть обмана и предательства со стороны научных коллег. Другая причина заключалась в Российском антисемитизме (не обязательно непосредственно направленным против самого Мечникова, поскольку, хотя его мать была крещеная еврейка, отец был русский дворянин) [7]. Мечников объяснял [4]: *«Если мне удалось в лице доктора [Евгения] Вольмана получить отличного помощника, то я этим обязан тому, что он русский еврей и что ему поэтому закрыта в России ученая карьера. Если бы он оставался в России, то ему, так же как и другому моему сотруднику, д-ру [Александру] Безредке, уже составившему себе значительное имя в науке, пришлось бы влачить существование в качестве практического врача, не сочувствующего этому делу. Его влечение к науке осталось бы бесплодным и увяло бы, оставив на душе горькое чувство незаслуженной обиды. Так в России совершается процесс избавления от талантов».*

Ситуация в Париже была гораздо более благоприятной [6]: *«В Париже, таким образом, могла осуществиться цель научной работы вне всякой политической или какой-либо иной общественной деятельности. В России же препятствия, исходящие и сверху, и снизу, и сбоку, сделали подобную мечту невыполнимой. Можно было бы подумать, что для России еще не настало время, когда наука может оказаться полезной. Я с этим не согласен. Я думаю, напротив, что и в России научная работа необходима, и от всей души желаю, чтобы в будущем условия для нее сложились более благоприятно».*

В Париже Мечников продолжал принимать участие в политических и идеологических дебатах, но там, в отличие от России, они не мешали его исследованиям. Следует отметить, что критика российского научного истеблишмента была высказана

Мечниковым во Франции, а не в России. В России он не мог себе позволить открыто выступить против режима. Живя во Франции, Мечников стал русским диссидентом и убежденным французским патриотом. Несмотря на изменения национальных ориентиров (или, скорее, благодаря им), Мечникова можно считать ведущим или даже основополагающим представителем как русской, так и французской школ исследований старения и долголетия.

Конкурирующие течения

Долгая традиция попыток омоложения и гигиенических режимов для замедления старения, идеология прогресса и просвещения, детальные патологические и физиологические исследования старения, появление терапевтического активизма, а также мирная и оптимистичная атмосфера создали во Франции рубежа XIX—XX вв. благодатную почву для развития науки о долголетии и для работы Мечникова в этой области. Однако развитие биомедицинской науки и долголетие были не единственными стремлениями во Франции в это время. В предисловии к 2-му изданию книги «Сорок лет искания рационального мировоззрения» (датировано 19 февраля 1914 г.) [3] Мечников перечислил некоторые, как он чувствовал, усиливающиеся конкурирующие идеологические и общественные тенденции. Он описал «все сильнее дающее себя чувствовать повсеместное противодействие научному мировоззрению. В России это противодействие выражается стремлением к мистицизму. ... Даже в гораздо более положительной Франции за последнее время все громче раздаются голоса противников положительной философии, возникшей и развившейся, главным образом, на французской почве». Мечников видел бессмысленность, даже опасность увлечения воинствующим социализмом. Он также сетовал на усиление антиинтеллектуализма, антилиберализма и воинственности. Он чувствовал, что подобные тенденции постепенно прогрессируют: *«Вскоре после заключения франкфуртского мира, ввиду полной невозможности отместки, «реваниша», многие передовые французы направили свои стремления в сторону миролюбивой деятельности. Отсюда преклонение перед умственным прогрессом, культ науки и искусства... Реакция против этого направления развивалась исподволь и постепенно... Успехи техники автомобилизма, и особенно воздухоплавания, дали новый толчок для про-*

буждения французского воинственного темперамента».

Он полностью соглашался с мнением современных ему французских писателей Масси и Де Тарде (коллективный псевдоним Агатон) о том, что «культ спорта» постепенно вытесняет «культ науки и искусства», «в то время как недавняя молодежь была мозговой, теперешняя сделалась мускульной». «Война, по мнению современной молодежи, побуждает к проявлению самых благородных человеческих добродетелей, которые она ставит всего выше: к энергии, самообладанию, к самопожертвованию ради высшей цели» [22]. Еще более решительно Мечников выступал против растущего спиритуализма, олицетворенного, по его мнению, учением французского философа Анри Бергсона (1859–1941): «Проповедник ограниченности знания, Бергсон выдвигает на первый план наитие (интуицию), которое должно убедить в независимости души от мозговой деятельности и доказывает наличность свободной воли». Действительно, Бергсон открыто атаковал «механистические» воззрения Мечникова, Чарльза Майнота и Феликса Ле-Дантека, которые, по словам Бергсона, объясняли старение «постоянным накоплением или потерей определенного типа материи». Вместо этого, Бергсон превозносил «жизненную силу» (*Élan vital*), «интуицию», «душу» и «волю» [15]. Согласно Мечникову, данная «религия действия, энергии, человеческой воли» соответствовала стремлениям современного французского юношества, которое, «пренебрегая профессорами-позитивистами, стало ломиться в аудиторию Бергсона». Мечников осознавал источники популярности Бергсона: «Наука, обещавшая укротить человеческие страдания, на каждом шагу обнаруживает свою немощь. ... Потеряв веру в знание, не удивительно, что многие обратились к метафизике с ее чаянием бессмертия души и счастья в будущей жизни». По Мечникову, доказательства Бергсона относительно существования бессмертной души, независимой от тела, не имеют никакой научной основы и «убаюкивают [людей] надеждой». Мечников предложил альтернативу — научный поиск путей продления жизни. «Второй вопрос Бергсона — „Что мы делаем в этом мире?“ — лучше бы формулировать так: „Что должны мы делать в этом мире?“». Наш ответ на него, развитый как в предлагаемой читателю книге, так и в моих других сочинениях, может быть высказан следующим образом: мы должны всеми силами содействовать тому, чтобы люди, и

мы в том числе, провели весь круговорот жизни в гармоническом сочетании чувства и разума, вплоть до наступления в глубокой старости чувства пресыщения жизнью. Самое большое несчастье на земле зависит от того, что люди не достигают этого предела и умирают преждевременно. В этом положении заключается основа всех нравственных поступков. ... Трудно допустить, чтобы в более или менее отдаленном будущем наука не справилась с задачей и не разрешила бы вопроса о продлении человеческой жизни до желанного предела и об устранении других дисгармоний человеческой природы».

Тем не менее, в современной Мечникову Франции восприимчивость к идеалам научного и технического прогресса была высока, и Мечников считал, что в такой атмосфере идеи научного рационализма и стремление к продлению жизни победят, а антиинтеллектуализм и агрессия останутся в прошлом.

Через 5 месяцев после написания этих слов, 28 июля 1914 г., разразилась Первая мировая война. Оптимистические надежды Мечникова были разрушены, в то время как его опасения оправдались вне всякой меры. Миллионы людей погибли в бою, с немалой помощью науки и техники. Еще миллионы погибли в сопутствующих эпидемиях сыпного тифа и гриппа, против которых наука и техника были в значительной степени бессильны (эпидемии, по-видимому, пошли на убыль сами по себе после войны благодаря улучшению условий жизни) [21]. Тем не менее, программа Мечникова, нацеленная на продление жизни, осталась в силе для «более или менее отдаленного будущего», для более благополучных времен. Однако во время войны, как Мечников часто признавал, проводить исследования стало практически невозможно [8]. Все же Мечников сохранил веру в продление жизни до конца. Даже близко ко дню своей смерти он искал факторы, влияющие на долголетие, анализировал наследственные и средовые компоненты «правильного образа жизни» (ортобиоза) и соответствие собственной жизни этому образу [9].

Оптимистическая биология

Книга «Этюды о природе человека» (1903) была написана раньше, в разгар «оптимистического» периода, по определению Мечникова, выражая в наиболее полной мере его «оптимистическую философию». Книга доказывала, что увеличение долговечности может быть достигнуто благодаря

прогрессу медицинской науки, который, в свою очередь, требует массовых коллективных усилий. Мечников верил, что наша прямая обязанность как мыслящих существ — бороться со смертью как с главной «дисгармонией» и злом природы. Он неустанно подчеркивал, что каждый случай смерти имеет определенную причину, с которой можно бороться и которую можно устранить. И в этом смысле любая смерть — «насильственная», а не «естественная». Тот факт, что никто не избегает смерти, не делает смерть оправданной или даже приемлемой. Смерть от старения не является исключением. Как Мечников недвусмысленно утверждал [1]: *«Уже давно заметили, что старость очень сходна с болезнью. Поэтому вовсе неудивительно, что человек ощущает сильное отвращение к старости. ... Без сомнения, ошибочно смотреть на старость как на физиологическое явление. Из-за того, что все стареют, принимать старость за нормальное явление можно лишь постольку, поскольку можно принимать за нормальное явление родовые боли, от которых избавлены только очень немногие женщины. В обоих случаях, мы, конечно, имеем дело с патологическими, а не с чисто физиологическими явлениями. Подобно тому как стараются смягчить или устранить боли роженицы, так естественно стремиться устранить зло, приносимое старостью. Но во время родовых болей достаточно применить анестезирующее средство, между тем как старость — хроническое зло, против которого гораздо труднее найти лекарство».*

В действительности, взгляды Мечникова относительно существования предела продолжительности жизни были несколько противоречивы. Согласно Мечникову, естественная смерть случается редко, но случается. Он приводил пример *Palingenia Virgo* — вид бабочек-поденок, которые после метаморфозы живут счастливо и активно, но лишь в течение одного дня. Выполнив свою репродуктивную функцию, они умирают безо всякой видимой причины. Мечников не видел никаких патологических причин для их гибели. Их быстрая смерть была, так сказать, запрограммирована их существованием. Это побудило Мечникова предположить возможность существования подобного явления и для человека. В настоящее время, утверждал он, люди не исчерпывают свой потенциал долголетия, а умирают преждевременной, «насильственной» смертью. Тем не менее, в их жизни может наступить момент, когда смерть будет про-

исходить естественным путем, как было запрограммировано. Он достаточно произвольно установил этот предел естественной продолжительности жизни примерно в 150 лет. В этот момент, как предполагалось, люди должны стать «насыщенными жизнью», полностью потерять «инстинкт жизни» и приобрести новый, доселе неведомый «инстинкт естественной смерти», чувство полного выполнения программы жизни, как это происходит, по его мнению, у бабочек-поденок.

Подобная позиция может показаться родственной теории немецкого биолога Августа Вейсмана (1834–1914), предположившего возникновение запрограммированного старения, ограниченной продолжительности жизни и естественной смерти как эволюционных преимуществ для развития вида [35, 36]. Однако на самом деле Мечников, по-видимому, первым последовательно выступил против теории Вейсмана, тем самым положив начало всем последующим дискуссиям об эволюционной теории старения [1]. Мечников соглашался с положением Вейсмана о том, что смерть не является необходимым условием жизни, поскольку одноклеточные организмы и зародышевые клетки потенциально бессмертны. Однако Мечников не верил, что естественная смерть может предоставлять эволюционные преимущества. По его мнению, «нормальное старение» и «естественная смерть» почти никогда не встречаются в природе. Ослабленные организмы устраняются внешними причинами — хищниками, болезнями, несчастными случаями, конкуренцией — с очень небольшим шансом «естественно» состариться или умереть «естественной смертью». А если старение и естественная смерть практически никогда не встречаются в природе, то естественный отбор не может на них действовать, не говоря уже о возможности избирать эти явления. Что касается людей, Мечников утверждал, что все мы умираем «насильственной», а не «естественной» смертью и что, если когда-либо нам удастся победить патогенные микроорганизмы, вызывающие нашу безвременную кончину, срок человеческой жизни может быть значительно продлен [4]. В то же время, он признавал существование запрограммированной смерти, как это происходит, по его мнению, у поденок. Это может быть воспринято как непоследовательность. Но, возможно, это следует рассматривать как попытку охватить всю сложность явлений старения, которые могут включать как запрограммированные, так и хаотичные, «насильственные» события. Относительно возможностей продления

человеческой жизни, взгляды Мечникова также могут показаться парадоксальными. С одной стороны, он верил в потенциальное бессмертие, предлагал детально разработанные методы продления жизни и презирал суицидальную «пессимистическую философию» (как, например, философию Артура Шопенгауэра и Филиппа Майнлендера, призывавших отказаться от поисков продления жизни). В то же время, Мечников стремился, в конечном итоге, достичь момента в жизни, когда ее дальнейшее продление может рассматриваться как нежелательное. Это также можно воспринять как разногласие с собственным учением. Или, скорее, это можно понять как желание примириться и отступить у непреодолимой границы, но *не раньше*, чем эта граница будет достигнута. В любом случае, до достижения этой гипотетической границы поиски продления жизни должны продолжаться, насколько это возможно. Для современного этапа человеческого развития необходимость борьбы со старением и за продление жизни утверждалась Мечниковым однозначно.

От утверждения желательности борьбы со старением и необходимости увеличения продолжительности здоровой жизни Мечников проследовал к формулировке теории старения и, основываясь на теории, к предложению фактических или потенциальных средств вмешательства в процессы старения для достижения долговечности [1]. Практические предложения Мечникова для возможного продления жизни путем воздействия на ее материальные биологические механизмы включали, в основном, микробиологические и токсикологические методы, которые можно ориентировочно определить как «устранение вредоносных элементов». Также он писал о гормональной терапии, трансплантации эндокринных желез и регенерации, что можно в целом назвать «биологическим замещением». Общей целью являлось достижение долговременного материального и энергетического баланса.

В целом, согласно общей системной теории старения Мечникова, в организме происходит постоянная борьба между «благородными» (дифференцированными, функциональными) «элементами» (тканями) и «простыми, первичными» элементами (нефункциональными, недифференцированными, вредоносными клетками и тканями), нарушающими гармоничную функцию «благородных» элементов. Это общее описание соответствовало различным современным представлениям о старении и смерти, таким как затвердевание белка, иссушение, иммунное саморазрушение и рак. Соответственно,

общий путь к продлению жизни виделся в усилении «благородных» элементов, с одной стороны, и, в то же время, ослаблении или уничтожении примитивных и вредоносных элементов. Иными словами, по сути, предлагалось «прибавлять» и «вычитать» элементы до достижения «баланса» [1]. По сути, постулировалась борьба между дегенеративными и регенеративными процессами.

Мечников указывал на инфекционные заболевания как на одну из основных причин преждевременной («насильственной») смерти, но также подчеркивал, что эти заболевания можно излечивать. Перечислялись некоторые антибактериальные и противовирусные средства, в частности прививки и антисептики. Эти медицинские изобретения спасли жизни миллионам людей, доказав, вне всякого сомнения, что медицина обладает реальной способностью излечивать болезни и продлевать жизнь. Мечников подчеркивал успех в борьбе с такими бедами, как оспа и сифилис. Действительно, на рубеже XX в. соединение мышьяка арсфенамин («Сальварсан») было успешно применено против сифилиса немецким иммунологом Паулем Эрлихом (получившим Нобелевскую премию в области медицины в том же году, что и Мечников). Это стало первым реально эффективным химиотерапевтическим средством. В качестве заместителя директора Института Пастера, Мечников также активно исследовал соединения мышьяка и работал над созданием вакцины против сифилиса. Он также высказал гипотезу об инфекционной этиологии рака и ожидал создания действенных лекарств против него, возможно в форме вакцин. С тех пор существование канцерогенных вирусов было доказано, и вакцины против рака начали появляться [19]. Среди антибактериальных средств, упомянутых Мечниковым, некоторые кажутся предвестниками антибиотиков, действующих по принципу Луи Пастера «жизнь против жизни». Пенициллин Александра Флеминга, антибактериальная фаготерапия Феликса Д'Эреля и «сульфаниламиды» Герхарда Домагга появились позже, в 1920-е и 1930-е гг. [14, 18, 20]. Эти почти одновременные открытия могут показаться порождением счастливого случая. Однако более ранние работы Мечникова свидетельствуют о колоссальных усилиях со стороны современного ему научного сообщества для создания антибактериальных средств, что, в конечном итоге, привело к их открытию и последующему значительному увеличению продолжительности жизни [28].

Кроме внешних инфекций, эндогенные интоксикации и инфекции были признаны мощными, но, тем не менее, контролируруемыми причинами старческого вырождения и смерти, блокирующими или нарушающими жизненно важные структуры и процессы. Чрезмерно пролиферирующие фагоциты отмечались как элементы, «пожирающие» благородные элементы, в то время как накопление нефункциональной соединительной ткани вытесняло «благородные» ткани паренхимы, такие как ткани мышц, почек, легких и мозга, что, как предполагалось, приводило к их склерозированию. Среди токсичных продуктов обмена веществ особое внимание уделялось Мечниковым продуктам кишечной микрофлоры. Эти токсины, по его теории, способствовали функциональной неспособности и общей дегенерации организма и, в частности, приводили к развитию склероза тканей. Токсины (такие как фенол, индол, скатол, эфир серной кислоты и так далее), произведенные кишечными бактериями (например, клостридиями), как полагалось, с одной стороны, стимулируют активность «пожирающих» макрофагов, а с другой — ослабляют «благородные» паренхиматозные ткани и делают их легкой добычей макрофагов. Стабильность и долговечность (также ассоциируемые Мечниковым с «правильным образом жизни», или ортобиозом) должны были быть достигнуты путем защиты и укрепления «благородных» функциональных элементов, с одной стороны, а с другой — уничтожением или ослаблением разрушительных, или «примитивных», элементов.

Методы борьбы

Согласно Мечникову, наиболее практичным и доступным средством для борьбы с интоксикацией как с причиной «насильственного» старения и смерти является правильное питание. По его теории, ферментированные молочные продукты (такие как йогурт), содержащие молочнокислые бактерии, способны подавлять гнилостную микрофлору и осуществлять детоксикацию организма. Сам Мечников следовал кисломолочной диете и объяснял этим свое относительно высокое долголетие (хотя и не происходил из семьи долгожителей). Таким образом, в поисках средств борьбы со старением Мечников основал науку о пробиотиках и новую сферу индустрии по их производству [31]. (Термин «пробиотик», по-видимому, впервые был предложен лишь в 1953 г. немецким бактериологом Вернером Коллатом (1892–1970). Тем не менее,

предполагаемое действие «пробиотических» молочных продуктов именно таково, как было впервые указано Мечниковым для «молочнокислых» продуктов [13].) В целом Мечников выступал за простую и ограниченную диету. Он считал, что роскошные трапезы содействуют токсигенности и, следовательно, вредят здоровью и долголетию, нарушая «правильный образ жизни» (ортобиоз). Эта мысль нашла свое продолжение в многочисленных современных режимах питания, направленных на укрепление здоровья и продление жизни, включая биологически активные, витаминно-обогащенные, пробиотические, антиоксидантные, противовоспалительные, дифференциальные и низкокалорийные диеты [34].

Принцип простоты в питании был распространен Мечниковым и его последователями и на другие области. Рекомендовались простота и умеренность во всех сферах жизни. Действительно, Мечников мог бы, в основном, согласиться с положением английского философа Герберта Спенсера о том, что «наивысшей формой поведения является то, что в наибольшей мере содействует продолжительности, широте и полноте жизни» [29]. Но видение прогресса Мечниковым отличалось от видения Спенсера, определявшего его возрастающей сложностью организации. Отличалось оно и от воззрений другого английского философа — Уинвуда Рида, который определял прогресс как постоянное усиление человеческих возможностей [27]. Для Мечникова прогресс просто означал жизнь, настолько долгую и здоровую, насколько это возможно для максимального числа людей. И путь к этому лежал не через увеличение сложности, а через большую простоту. Идея о жизнепродлевающих свойствах кисломолочных продуктов была вдохновлена сильными и долгоживущими болгарскими крестьянами, для которых это было традиционной пищей. После поддержки Мечникова, этот режим питания распространился от Европы до США и Японии. Успех в значительной степени был связан с тем, что такие продукты были дешевы и могли употребляться массово, всеми слоями общества, в том числе самыми бедными. Это можно считать еще одной ключевой составляющей наследия Мечников: средства, по-настоящему полезные для продления здоровой жизни, должны быть общедоступны.

Кисломолочные продукты (такие как кефир или йогурт), в основном, пропагандировались Мечниковым, а затем и многими другими сторонниками омоложения и продления жизни, как легко

применимые, недорогие и неинвазивные средства, обеспечивающие необходимыми питательными веществами, так и помогающие бороться с вредоносными «элементами» — гнилостными кишечными бактериями. Другие методы борьбы шли гораздо дальше. По теории Мечникова, толстая кишка является основнымместилищем гнилостных бактерий и, следовательно, основным источником интоксикации. Соответственно, возможным способом устранения данного источника зла было бы удаление толстой кишки раз и навсегда. Шотландский хирург Уильям Лэн (1856–1943) смело принялся за применение этого метода в период, когда торжествующие хирурги рутинно удаляли аппендицит, миндалины и матки — на всякий случай, в качестве профилактической меры [26]. Мечников понимал резоны такого вмешательства, но предупреждал (1910) [10]: *«Д-р Лэн, необыкновенно искусный и отважный английский хирург, решил в этих случаях прибегать к операциям вместо продолжительного и нецелесообразного внутреннего лечения. ... Такая операция, естественно, очень опасна и в настоящее время дает еще много смертных случаев. Д-р Лэн сделал уже более 50 подобных операций и в начале минувшего года подробно описал 39 случаев. Он потерял девять больных, что составляет 23%, т.е. значительную смертность; зато вмешательство его оказало большую пользу остальным 30 пациентам. ... Больные эти, которые в течение многих лет страдали невыносимо, после операции точно ожили и стали снова работоспособными. Система д-ра Лэна, конечно, встретила сильную оппозицию. Противники его, ссылаясь на высокую смертность, осуждают весь метод. Между тем, следует иметь в виду, что операционная техника может быть усовершенствована, причем понизится и смертность».*

Мечников настойчиво выступал за применение минимально инвазивных методов. Как он писал, «при настоящем состоянии хирургии нельзя ожидать успеха от прямого удаления этих кишок, но можно рассчитывать на искусственное изменение кишечной флоры, т. е. на замену вредных бактерий полезными» [11].

Еще одним «умеренно инвазивным» методом, предложенным Мечниковым как средство устранения вредоносных элементов, являлась сывороточная терапия (иммунотерапия). Особые усилия были направлены на разработку цитотоксических сывороток, реагирующих на определенные клетки и ткани. Цитотоксические сыворотки производи-

лись, в основном, в результате реакции на инъекции избранных тканей в организм животного другого вида [24]. Вначале Мечников попытался разработать сыворотки, способные разрушать «пожирающие» фагоциты. Когда эти попытки провалились, он начал работать над низкоцитотоксичными сыворотками с целью вызвать умеренную иммунную реакцию на «благородные» паренхиматозные ткани и, тем самым, вызвать их стимуляцию. Эти попытки также не увенчались успехом, в основном из-за неспособности правильно откалибровать дозу. Тем не менее, это направление было в дальнейшем продолжено ведущим советским (украинским) геронтологом и исследователем продления жизни Александром Александровичем Богомольцем (1881–1946), разработавшем антиретикулярную цитотоксическую сыворотку (АЦС) именно для иммунизации и стимуляции тканей (в особенности соединительных тканей) для продления жизни [16]. Эти исследования явились, по сути, началом системной и поддерживающей иммунотерапии. И это стало непосредственным результатом работы Мечникова, точнее, ассистента Мечникова в Институте Пастера (с 1894 до 1900 г.), будущего нобелевского лауреата по медицине за 1919 г. Жюля Борде (1870–1961). Мечников полагал, что цитотоксические сыворотки (чье открытие он приписывал Борде) можно использовать как обоюдоострый меч в борьбе со старением: с одной стороны, в больших дозах сыворотки могут применяться для устранения или ингибирования вредоносных тканей, тогда как в малых дозах их можно применять для стимуляции тех же самых тканей, если их пролиферация представляется целесообразной. Мечников кратко описал действие цитотоксических сывороток, вновь и вновь подчеркивая важность правильного выбора дозы для производства нужного эффекта, во многом предвосхищая понятие «гормезиса» [2]: *«После того как Борде открыл сыворотки, приобретающие способность растворять красные шарики других видов животных, начали готовить сходные сыворотки, действующие на различные другие элементы организма: белые шарики, семенные тела, почечные и нервные клетки и т. д. При этом было установлено, что нужно брать всегда определенное количество сывороток, чтобы они действовали как яд; взятые в меньшей дозе, они производят обратное действие. Таким образом, сыворотка, взятая в большой дозе, растворяет красные шарики и уменьшает их число в крови; впрыснутая же в очень маленькой дозе,*

она, наоборот, увеличивает их число. Эти факты представляют только частный случай того правила, что маленькие дозы яда вызывают усиленную деятельность чувствительных элементов, тогда как сильные дозы приводят их к ослаблению и смерти».

Так еще одно кардинальное направление медицинских исследований возникло при изучении средств борьбы со старением благодаря Мечникову.

Еще одним принципиальным средством борьбы со старением представлялись Мечникову эффекты, позднее обозначенные как «эндокринное омоложение», в частности замещение половых гормонов (используя вытяжки половых желез животных) и стимуляция половых желез [2]. Подобные методы приобрели популярность, в основном, благодаря предшествующим экспериментам по омоложению с помощью вытяжек половых желез животных, проведенным Шарлем Эдуардом Броун-Секаром во Франции (1889) [17] и Александром Пелем в России (1898) [25]. Однако Мечников не мог обойти их молчанием, поскольку «в наши времена попытки Броун-Секара найти средство против старости занимают совершенно особое место» [2]. Вместо уничтожения вредоносных «элементов», подобные методы, в основном, возлагали надежды на «прибавление», на усиление «благородных элементов» (тканей) путем заместительной терапии и регенерации.

Таким образом, Мечников являлся либо первооткрывателем, либо одним из первых исследователей многих ключевых направлений исследований старения и продления жизни, положив начало экспериментальным исследовательским программам, продолжающимся до наших дней. Ввиду огромной значимости процессов старения практически для всех видов заболеваний, как инфекционных, так и хронических неинфекционных, и в свете ускоряющегося создания новых, более эффективных потенциальных средств вмешательства в процессы старения ради достижения здорового долголетия, вклад Мечникова в развитие этой области, завещанный им поиск средств борьбы со старением и за продление человеческой жизни приобретает все большее мировое значение.

Литература

1. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: АН СССР, 1961 (1903).
2. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1988 (1907).
3. Мечников И.И. Сорок лет искания рационального мировоззрения // В кн.: И.И. Мечников. Академическое собрание сочинений / Под ред. Г. С. Васецкого. М.: АМН СССР, 1954. Т. 13. С. 9–22.
4. Мечников И.И. Борьба со старческим перерождением // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 15. С. 346–350.
5. Мечников И.И. Автобиография // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 16. С. 297–298.
6. Мечников И.И. Рассказ о том, как и почему я поселился за границей // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 14. С. 38–45.
7. Мечников И.И. Илья Ильич Мечников // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 16. С. 292–296.
8. Мечников И.И. Речь И.И. Мечникова на праздновании его семидесятилетия // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 15. С. 368–371.
9. Мечников И.И. Выдержки из дневника с записями самонаблюдений // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 16. С. 301–309.
10. Мечников И.И. Миросозерцание и медицина // В кн.: И.И. Мечников. Академическое собрание сочинений / Под ред. Г. С. Васецкого. М.: АМН СССР, 1954. Т. 13. С. 198–212.
11. Мечников И.И. Долговечность или продолжительность жизни // В кн.: И.И. Мечников. Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. М.: АМН СССР, 1962. Т. 15. С. 354–361.
12. Мечникова О.Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова. М.: Гос. изд-во, 1926.
13. Baek Y.J., Lee B.H. Probiotics and prebiotics as bioactive compounds in dairy products // In: Bioactive components in milk and dairy products. Ch. 12. / Park Y.W., Ed. Hoboken New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009. P. 287–310.
14. Baldry P. The battle against bacteria. A fresh look. Cambridge: Cambridge University Press, 1976 (1965).
15. Bergson H. Creative evolution. Authorized translation by Arthur Mitchell. New York: Henry Holt and Company, 1911 (1907).
16. Bogomolets A.A. The prolongation of life. Karpovich P.V., Bleeker S., transl. New York: Essential Books, Duel, Sloan and Pearce, 1946 (1938).
17. Brown-Séguard C.E. Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien (Effects in man of subcutaneous injections of freshly prepared liquid from guinea pig and dog testes) // Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie. 1889. Série 9. № 1. P. 415–419 // In: Benchmark Papers in Human Physiology. Aging / Emerson G.M., Ed. Stroudsburg Pennsylvania: Hutchinson and Ross, 1977. Vol. 11. P. 68–76.
18. De Kruif P. Microbe hunters. New York: Harcourt, Brace, Jovanovich, 1926.
19. Guo C., Manjili M.H., Subject J.R. et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future // Adv. Cancer Res. 2013. Vol. 119. P. 421–475.
20. Hausler T. Viruses vs. superbugs: a solution to the antibiotics crisis? / Leube K., Transl. London: Macmillan, 2006.
21. Kunitz S. Medicine, mortality, and morbidity // In: Companion encyclopedia of the history of medicine / Bynum W.F., Porter R.S., Eds. London: Routledge, 2001. P. 1693–1711.
22. Massis H, De Tarde A. (pseud. Agathon). Les jeunes gens d'aujourd'hui (The young people of today). Paris: Plon, 1913.
23. Metchnikoff E. La Dégénérescence sénile (The senile degeneration) // Ann. biol. 1897. Vol. 3. P. 249–267.
24. Metchnikoff E. The nature of man: studies in optimistic philosophy / Mitchell P.C., transl. New York: Putnam, 1903.

25. *Poehl A. V., Tarchanoff J.* Rational organotherapy / Translated from the Russian. Philadelphia: Blakiston's Son & Co., 1906.
26. *Porter R. S.* The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity. New York: W. W. Norton & Company, 1998.
27. *Reade W. W.* The martyrdom of man. London: Watts & Co, 1924 (1872).
28. *Riley J. C.* Rising life expectancy: a global history. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
29. *Spencer H.* The principles of ethics. New York: Appleton and Company, 1897. Vol. 2. Ch. 1. Animal ethics. P. 3–7.
30. *Stambler I.* A History of life-extensionism in the twentieth century. Rishon Lezion: Longevity History, 2014.
31. *Stambler I.* The unexpected outcomes of anti-aging, rejuvenation and life extension studies: an origin of modern therapies // *Rejuvenat. Res.* 2014. Vol. 1. P. 297–305.
32. *Tauber A. I.* The immune self: theory or metaphor? Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
33. *Tauber A. I.* Metchnikoff and the phagocytosis theory // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 4. P. 897–901.
34. *Walford R. L.* Beyond the 120-year diet: how to double your vital years. New York: Four Walls Eight Windows, 2000.
35. *Weismann A.* Über die Dauer des Lebens. Jena: G. Fischer, 1882.
36. *Weismann A.* Über Leben und Tod. Jena: G. Fischer, 1884.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 207–217

I. S. Stambler

**ELIE METCHNIKOFF – THE FOUNDER OF LONGEVITY SCIENCE
AND A FOUNDER OF MODERN MEDICINE: IN HONOR OF THE 170TH ANNIVERSARY**

Department of Science, Technology and Society. Bar Ilan University. Ramat Gan. Israel 5290002;
e-mail: ilia.stambler@gmail.com

The years 2015–2016 mark a double anniversary — the 170th anniversary of birth and the 100th anniversary of death — of one of the greatest Russian scientists, a person that may be considered a founding figure of modern immunology, aging and longevity science — Elie Metchnikoff (May 15, 1845–July 15, 1916). At this time of the rapid aging of the world population and the rapid development of technologies that may ameliorate degenerative aging processes, Metchnikoff's pioneering contribution to the search for anti-aging and healthspan-extending means needs to be recalled and honored.

Key words: *Elie Metchnikoff, medical history, aging and longevity research*

И. Ю. Маклакова, А. П. Ястребов, Д. Ю. Гребнев

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Институт медицинских клеточных технологий, 620000 Екатеринбург, ул. Соболева, 21;
Уральский государственный медицинский университет, 620000 Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

Целью работы явилось изучение морфометрических и цитологических показателей селезенки у зрелых и старых лабораторных мышей после острой кровопотери на фоне аллогенной трансплантации плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток. В результате исследования доказано, что на 5-е сутки после острой кровопотери на фоне трансплантации стволовых клеток зрелым животным происходит уменьшение площади лимфоидного фолликула за счет уменьшения площади тимус-независимой зоны селезенки. У старых лабораторных животных иммуносупрессивный эффект на белую пульпу селезенки не проявляется. У зрелых животных в красной пульпе установлено повышение содержания лейкоцитов и эритроидных элементов. У старых животных повышение плотности клеток в красной пульпе вызвано увеличением количества преимущественно только эритроидных клеток.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, гемопоэтические стволовые клетки, регенерация

Регенерация тканей после воздействия экстремальных факторов остается актуальной проблемой современной биологии и медицины. В последние годы отмечают существенный интерес к использованию клеточных технологий для активации регенерации тканей.

Используемые подходы при аллогенной трансплантации клеток костного мозга сопряжены с высокой частотой развития иммунных конфликтов. В то же время, получение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из пуповинной крови значительно снижает вероятность развития подобных осложнений, однако не позволяет получить достаточного количества ГСК для пациентов зрелого и пожилого возраста [2, 5]. Это определяет необходимость поиска таких тканей, которые позволили бы получить достаточное количество клеток для эффективной трансплантации и при этом

снижали бы вероятность развития осложнений. И таким кандидатом, на наш взгляд, может быть плацента. Известно, что плацента в процессе эмбрионального развития является кроветворным органом [3, 4]. Проведенные в последние годы исследования доказали возможность получения из ткани зрелой плаценты ГСК [6]. Ранее в нашей лаборатории была поставлена методика выделения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) из ткани плаценты (хориона) лабораторных животных и доказана их эффективность при регенерации быстрообновляющихся тканей в условиях возрастной инволюции организма [1, 5]. Способность ММСК вырабатывать хемоаттрактант для ГСК (*SDF-1*), формировать «ниши» для ГСК, а также синтез ММСК физиологически активных веществ, оказывающих выраженное иммуносупрессивное действие, может обеспечить лучшее приживание введенных клеток при аллогенной трансплантации. Учитывая свойства плацентарных ММСК и ГСК, их совместное введение может обеспечить регенерацию после экстремального фактора. Эффективность данной трансплантации может быть достигнута при использовании меньших доз ГСК, чем используют в настоящее время. В данном исследовании изучена возможность активации регенерации селезенки после острой кровопотери на фоне сочетанной аллогенной трансплантации плацентарных ММСК и ГСК в условиях возрастной инволюции.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 48 белых лабораторных мышках-самцах возраста 3–4 мес массой 25–30 г и 48 мышках-самцах возраста 20–22 мес массой 35–40 г. Эксперименты по получению культуры ММСК и ГСК выполнены из плаценты

(хорион) 12 лабораторных мышей-самок возраста 3–4 мес, массой 30 г, срок гестации 14 дней. Массивную кровопотерю вызывали кровопусканием из хвостовой вены в объеме 2 % от массы тела. В зависимости от возраста животные были разделены на две группы (старые и зрелые). Животным основной группы внутривенно вводили суспензию ММСК и ГСК, соответственно, в дозе 6 млн кл./кг и 330 тыс. кл./кг, контрольной группе вводили 0,9 % раствор *NaCl* — 0,2 мл внутривенно. Внутривенные введения осуществляли через 1 ч после кровопотери однократно.

Для гистологического исследования селезенки материал был фиксирован в 10 % нейтральном формалине. Заливку проводили в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрическое исследование проводили с использованием программы Biovison 4.0. Было исследовано не менее трех срезов каждого органа, полученных с разного уровня тканевого блока.

Были определены следующие показатели: площадь лимфоидного фолликула = суммарная площадь лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов; площадь *B*-зоны лимфоидного фолликула = суммарная площадь *B*-зоны лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов; площадь герминативного центра лимфоидного фолликула = суммарная площадь герминативных центров лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов; площадь *T*-зоны лимфоидного фолликула = суммарная площадь *T*-зоны лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов; расстояние между центрами фолликулов = сумма расстояний между ближайшими фолликулами / количество подсчитанных расстояний. Клеточность красной пульпы определяли как среднее содержание клеток в красной пульпе в 0,01 мм². Для каждой мыши было проведено по 10 измерений в случайно выбранных срезах из разных отделов органа. Окраску мазков суспензии клеток селезенки проводили по методу Паппенгейма. Морфологическое исследование проводили при ув. 100×10 с использованием масляной иммерсии, подсчитывая в 500 клетках долю клеток разных рядов кроветворения.

Культивирование ММСК проводили в условиях CO₂-инкубатора (Termo Scientific) при температуре 37 °С с содержанием углекислого газа 5 % и влажностью 90 %. Для трансплантации лабораторным животным использовали клетки 3-го пассажа. Идентификация ММСК была

проведена по способности полученной культуры клеток дифференцироваться в адипоцитарном и остеогенном направлениях. Также принадлежность полученных клеток к ММСК была доказана иммуноцитохимическим методом с использованием набора «Mesenchymal Stem Cell Characterization Kit» («Millipore»). При этом были использованы позитивные (интегрин β1, CD54, фибронектин, коллаген I типа) и отрицательные маркеры (CD14 и CD45). Выделение ГСК осуществляли методом прямой иммуномагнитной сепарации по антигенам SCA-1 («StemCell Technologies», Канада) и CD117 («StemCell Technologies», Канада). Исследования позволили установить, что содержание клеток после иммуномагнитной сепарации с иммунофенотипом CD117+, Sca-1+, Lin- составило 70–93 %. Жизнеспособность клеток, определенная с использованием трипанового синего, составила 95–97 %.

Результаты и обсуждение

В физиологических условиях на 5-е сутки после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК при морфометрическом исследовании и анализе цитогаммы селезенки зрелых и старых лабораторных мышей установлено, что изучаемые показатели существенно не отличались от данных, полученных в контрольной группе.

На 5-е сутки после острой кровопотери у зрелых животных на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК отмечено уменьшение площади лимфоидного фолликула на 20,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При анализе площади герминативного центра и *B*-зоны лимфоидного фолликула выявлено уменьшение изучаемых показателей относительно контрольной группы, соответственно, на 24,9 % ($p < 0,05$) и 20 % ($p < 0,05$). В то же время, у старых лабораторных животных при анализе общей площади лимфоидного фолликула, а также площади его *B*-зоны установлено, что изучаемые показатели существенно не отличались от данных в контрольной группе. При изучении площади тимус-зависимой зоны селезенки у зрелых и старых лабораторных животных выявлено отсутствие эффекта от введения клеток. Выявлено увеличение расстояния между герминативными центрами лимфоидных фолликулов у зрелых животных на 24,4 % ($p < 0,05$), у старых — на 19,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При изучении клеточности красной пульпы отмечено увеличение данного показателя на 20,14 % у зрелых животных и на 20,5 % у ста-

рых животных относительно контрольной группы (табл. 1).

При анализе цитологической картины селезенки у зрелых животных получены данные, подтверждающие результаты морфометрического метода исследования. Было отмечено снижение содержания лимфобластов и пролимфоцитов, соответственно, на 24,3% ($p < 0,05$) и 25,3% ($p < 0,05$). В то же время, доказано увеличение количества гранулоцитов и эритроидных клеток, соответственно, на 26,7% ($p < 0,05$) и 46,6% ($p < 0,05$), при этом содержание моноцитов не отличалось от контрольных значений. Общая клеточность селезенки соответствовала значениям нормы. У старых лабораторных животных при изучении клеточного состава селезенки выявлено повышение содержания эритроидных элементов на 32,2% ($p < 0,05$) от-

носительно контрольной группы, при этом общая клеточность селезенки и содержание отдельных фракций клеток достоверно не отличалось от значений нормы (табл. 2).

Заключение

Таким образом, при морфометрических исследованиях в селезенке зрелых животных после острой кровопотери на фоне трансплантации ММСК и ГСК получено уменьшение площади лимфоидного фолликула за счет уменьшения площади В-зоны селезенки. Данный эффект можно объяснить иммуносупрессивными способностями ММСК через выработку ряда факторов (*iNO*-синтетаза, ЦОГ-2 , $\text{TGF}\beta$), снижающих способность Т- и В-лимфоцитов к пролиферации. У ста-

Таблица 1

Морфометрические параметры селезенки у мышей на 5-е сутки после острой кровопотери, $n=9$ ($M \pm m$)

Параметр	Зрелые животные		Старые животные	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Площадь лимфоидного фолликула, $\text{мкм}^2 \cdot 10^5$	1,39 \pm 0,04	1,11 \pm 0,15*	0,73 \pm 0,05	0,71 \pm 0,05
Площадь В-зоны $\text{мкм}^2 \cdot 10^5$	1,33 \pm 0,05	1,07 \pm 0,15*	0,69 \pm 0,03	0,66 \pm 0,05
Площадь герминативной зоны лимфоидного фолликула, $\text{мкм}^2 \cdot 10^5$	0,23 \pm 0,02	0,17 \pm 0,007*	0,14 \pm 0,007	0,13 \pm 0,005
Площадь Т-зоны, $\text{мкм}^2 \cdot 10^5$	0,09 \pm 0,008	0,08 \pm 0,008	0,06 \pm 0,007	0,05 \pm 0,007
Расстояние между центрами фолликулов, мкм	417,14 \pm 16,12	518,86 \pm 32,73*	329,86 \pm 10,41	392,29 \pm 14,33**
Общая клеточность красной пульпы в $0,01\text{мм}^2$	283,00 \pm 19,43	340,00 \pm 21,43*	215,14 \pm 5,88	259,14 \pm 12,20**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * отличие от группы зрелых животных после острой кровопотери, достоверно $p < 0,05$; ** отличие от группы старых животных после острой кровопотери, достоверно $p < 0,05$

Таблица 2

Клеточный состав селезенки мышей на 5-е сутки после острой кровопотери, $n=9$ ($M \pm m$)

Клеточные элементы	Содержание клеток, 10^6			
	зрелые животные		старые животные	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Общее число клеток	230,74 \pm 5,64	244,51 \pm 3,75	167,98 \pm 2,73	171,24 \pm 2,38
Лимфобласты	2,50 \pm 0,23	1,89 \pm 0,04*	1,89 \pm 0,08	1,67 \pm 0,04
Пролимфоциты	11,81 \pm 1,01	8,83 \pm 0,40*	8,29 \pm 0,49	7,39 \pm 0,33
Лимфоциты	152,14 \pm 7,27	150,43 \pm 4,50	111,39 \pm 2,04	110,31 \pm 2,23
Плазматические клетки	0,65 \pm 0,06	0,62 \pm 0,05	0,46 \pm 0,07	0,44 \pm 0,04
Макрофаги	7,06 \pm 0,55	6,51 \pm 0,69	5,09 \pm 0,78	4,64 \pm 0,08
Моноциты	2,74 \pm 0,38	2,65 \pm 0,06	1,92 \pm 0,17	1,86 \pm 0,14
Гранулоцитарные клетки	12,19 \pm 0,41	15,44 \pm 1,98*	9,75 \pm 0,68	8,60 \pm 1,05
Эритроидные клетки	33,59 \pm 4,33	49,23 \pm 3,28*	22,36 \pm 1,60	29,56 \pm 2,00**
Прочие	8,07 \pm 0,65	8,90 \pm 0,72	6,84 \pm 1,09	6,76 \pm 0,38

рых лабораторных животных иммуносупрессивный эффект не был выражен в такой степени, как у зрелых животных. Это может быть обусловлено снижением способности аллогенных и аутологичных стволовых клеток с возрастом к хоумингу. Со стороны красной пульпы ответ на трансплантацию был более выражен у зрелых животных. При этом увеличение плотности клеток в красной пульпе было обусловлено повышением содержания лейкоцитов и эритроидных элементов. У старых животных повышение плотности клеток в красной пульпе вызвано увеличением количества преимущественно эритроидных клеток. Восстановление клеточности селезенки в обеих возрастных группах вызвано как миграцией трансплантированных стволовых клеток, так и хоумингом собственных клеток с последующей стимуляцией экстрамедуллярного кроветворения.

Литература

1. Гребнев Д.Ю. Перспектива применения сочетанной трансплантации стволовых клеток для восстановления гемопоэза // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2012. № 3 (40). С. 67–68.
2. Мусина Р.А. Стволовые клетки: свойства и перспективы использования в медицине // Молекул. биол. 2004. Т. 38. № 4. С. 1–15.
3. Сериков В.Б., Куйперс Ф. Плацента человека как источник гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008. Т. 3. № 2. С. 51–56, 68.
4. Шаблий В.А., Кучма М.Д., Кирик В.М. и др. Криво-сервирование ткани плаценты человека — источник гемопоэтических прогениторных клеток и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 7. № 1. С. 54–62.
5. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. и др. Исследование влияния стволовых клеток (ММСК, ГСК) на регенерацию селезенки в условиях воздействия ионизирующего излучения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013. Т. 8. № 3. С. 60.
6. *Alvares-Silva M., Belo-Diabangouaya P., Salaun J., Dieterlen F.* Mouse placenta is a major hematopoietic organ // *Developmental Cell*. 2003. Vol. 130(22). P. 5437–5444.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 218–221

I. Yu. Maklakova, A. P. Yastrebov, D. Yu. Grebnev

CHANGING OF THE MORPHOMETRIC AND CYTOLOGICAL INDEXES OF THE SPLEEN IN THE CONDITION OF ACUTE BLOOD LOSS ON THE BACKGROUND OF STEM CELLS INSERTION

Institute for Medical Cell Technologies, 21 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620000;

Ural State Medical University, 3 ul. Repina, Ekaterinburg 620000; e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

The objective of the work was to study morphometric and cytological indexes of the spleen in mature and old laboratory animals after acute blood loss on the background of allogenic transplantation of placenta MMSC and GSC. The study proved that 5 days after acute blood loss on the background of stem cells transplantations to the mature animals there was a reduction of lymphoid follicles area due to reduction in thymus independent area. There were no immunosuppressive effects to the white pulp of the spleen in old animals. The increase of leucocytes' and erythrocytes' elements in red pulp in the mature animals was noted. In old animals, the increase of cells' density in red pulp is mainly due to increased number of erythroid cells.

Key words: *multipotent mesenchymal stromal cells, hemopoietic stem cells, regeneration*

Э.Х. Чотчаева, Е.В. Щеглова, О.И. Боева, Г.Я. Хайт, Т.П. Магазинюк, С.Ш. Рогова,
М.Х. Байкулова, А.И. Лайпанова

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 1-ГО ТИПА ПРИ СЕНИЛЬНОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Ставропольский государственный медицинский университет, 355000 Ставрополь, ул. Мира, 310; e-mail: smets_82@mail.ru

Для выявления молекулярных и генетических маркеров, предрасполагающих к развитию сенильного аортального стеноза, проведено изучение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 (*ММР9*) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (*ТИМР1*) у 108 пациентов старше 65 лет с кальцинозом и/или кальцинированным стенозом аортального клапана (АК). Также было выполнено типирование полиморфных локусов *A8202G* гена *ММР9* (*rs1169732*) и *C536T* гена *ТИМР1* (*rs11551797*). В качестве группы сравнения обследованы 46 больных без признаков кальциноза АК. Установлено, что сенильный аортальный стеноз сопровождается достоверным повышением сывороточной концентрации *ТИМР1* (257,5 (151,5–325,9) пг/мл против 129,7 (86,2–229) пг/мл, $p < 0,05$), причем уровень *ТИМР1* выше 258,1 пг/мл у пожилых людей старше 65 лет может рассматриваться как высокоточный маркер присутствия данной патологии. Полиморфизмы генов *ММР9* (*A8202G*) и *ТИМР1* (*C536T*) не ассоциированы с наличием кальцинированного аортального стеноза.

Ключевые слова: сенильный аортальный стеноз, матриксная металлопротеиназа 9, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа, ген, полиморфизм

Сенильный аортальный стеноз (кальцинированный аортальный стеноз) является самым частым клапанным поражением сердца в настоящее время [5]. Это связано с демографическим старением населения развитых стран. Так, по данным Helsinki Ageing Study, доля лиц с кальцинозом аортального клапана, являющимся начальным этапом развития сенильного стеноза, увеличивается с 40 до 70 % в возрастной когорте 65–85 лет, а более 3 % людей старше 75 лет имеют критический стеноз аорты [14]. Сенильный аортальный стеноз характеризуется широким спектром «кардиологических» симптомов (стенокардия, одышка, отечность, нарушение ритма и так далее), частыми госпитализациями

и высокой летальностью [7]. Само по себе наличие кальциноза аортального клапана (АК), даже бессимптомного, также ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4].

Нормальный АК состоит из соединительной ткани, представленной несколькими слоями коллагеновых и эластиновых волокон с большим количеством фибробластов между ними [2]. Кальцификация АК является следствием ремоделирования соединительной ткани, особенно её внеклеточного матрикса, возникающим на фоне локального воспалительного процесса [15]. Процесс ремоделирования включает как избыточное накопление, так и деструкцию и нарушение архитектуры волокон, составляющих строуму АК [20]. В норме стабильность внеклеточного матрикса в тканях поддерживается за счет баланса между образованием и разрушением его белковых компонентов [11]. Матриксные металлопротеиназы (*ММР*) — ферменты из семейства эндопептидаз — и их тканевые ингибиторы играют ключевую роль в процессах деградации соединительной ткани. Семейство *ММР* состоит из 28 энзимов, подразделяемых на 4 класса с учётом их субстратной специфичности. Коллагены и эластин, составляющие строуму АК, служат субстратом для *ММР* семейства желатиназ, в частности *ММР9*, естественным ингибитором которой является тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (*ТИМР1*). При изучении удаленных при протезировании кальцинированных АК выявлено умеренное увеличение содержания в них *ММР9* и почти семикратное повышение *ТИМР1* [8]. Мы полагаем, что изменение активности *ММР9* и *ТИМР1* может иметь место не только локально в клапане, но и на

системном уровне. Кроме того, эти вариации могут носить наследственный характер, определяя предрасположенность отдельных пациентов пожилого возраста к развитию сенильного аортального стеноза.

Проведено исследование случай—контроль, основанное на анализе клинических, биохимических и генетических данных и направленное на изучение связи системы *MMP* с развитием сенильного аортального стеноза.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Ставропольского краевого кардиологического диспансера и Ставропольского краевого диагностического центра. Основная группа состояла из 108 пациентов старше 65 лет с кальцинозом трёхстворчатого АК. Клапанный кальциноз верифицировали посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием. Исследование проводили на 160-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion Prime «Toshiba». Протокол МСКТ включал две фазы — нативную и артериальную (на фоне введения контрастного вещества). Во второй фазе использовали неионное контрастное вещество Ioversol (Оптирей). Диагноз аортального стеноза устанавливали с помощью трансоракальной эхо-КГ в соответствии с действующими международными рекомендациями [3, 9]. Критериями исключения являлись врожденные аномалии АК и/или хирургическая коррекция пороков в анамнезе, хроническая ревматическая болезнь сердца, подклапанный или надклапанный стеноз аорты, ХПН, заболевания паращитовидных желез, онкологическая патология. В контрольную группу вошли 46 пациентов без признаков поражения АК, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, клинико-анамнестическим характеристикам, распространенности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, получаемой медикаментозной терапии. Все участники исследования подверглись стандартному клинико-лабораторному и инструментальному кардиологическому обследованию.

Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1. Средний возраст больных основной группы составил $72,5 \pm 7,5$ года. У 32,4 % больных основной группы отсутствовали признаки стенозирования АК, у 44,1 % отмечался незначительный, у 7,4 % — умеренный, у 16,2 % — выраженный

аортальный стеноз. В целом пациентов с клапанным кальцинозом отличало более выраженное ремоделирование камер сердца — гипертрофия и дилатация ЛЖ с умеренным снижением ФВ, увеличение размеров левого предсердия и правого желудочка.

Забор венозной крови производили натощак после 12-часового голодания. Стандартное биохимическое исследование выполняли в лаборатории Ставропольского краевого кардиологического диспансера согласно принятым протоколам.

Сывороточную концентрацию *MMP9* и *TIMP1* определяли методом ИФА при помощи диагностических наборов «Human *MMP-9* ELISA» («Bender MedSystems», USA) и «Human *TIMP-1* ELISA» («Bender MedSystems», USA) согласно прилагаемым инструкциям.

ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови при помощи набора «ДНК-сорб-С» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Для определения мутации *A8202G* гена *MMP9* (*rs1169732*) и мутации *C536T* гена *TIMP1* (*rs11551797*) использовали соответствующие наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия).

Статистический анализ выполняли при помощи IBM SPSS Statistics 21 for Windows (IBM SPSS Inc., USA). Для оценки характера распределения количественных признаков использовали тест Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении признаки представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), межгрупповые различия оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с вычислением критерия Фишера. В случае ненормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$), различия между группами анализировали при помощи *U*-критерия Манна—Уитни. Вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена *r*. При сравнении долей использовали критерий χ^2 и точный критерия Фишера. Для оценки предикторной роли признака вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа, n=108	Контрольная группа, n=46	p
Возраст, лет	72,5±7,5	70,1±5,9	0,09
Мужчины, n (%)	49 (45 %)	26 (56 %)	0,55
ИМТ, кг/м ²	29,6±4,5	29,1±3,7	0,11
Артериальная гипертензия, n (%)	105 (95 %)	42 (87,5)	0,23
Стенокардия напряжения, n (%)	90 (82 %)	37 (80 %)	0,84
Сахарный диабет, n (%)	14 (13 %)	6 (13 %)	0,80
Медикаментозная терапия			
аспирин, n (%)	69 (63 %)	36 (78 %)	0,11
варфарин, n (%)	30 (27 %)	8 (17 %)	0,24
статины, n (%)	61 (56 %)	32 (67 %)	0,18
β-адреноблокаторы, n (%)	66 (60 %)	34 (74 %)	0,18
блокаторы кальциевых каналов, n (%)	38 (35 %)	14 (30 %)	0,70
ингибиторы АПФ, n (%)	46 (42 %)	26 (54 %)	0,16
блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	35 (32 %)	14 (30 %)	0,95
Данные эхо-КГ			
КДР ЛЖ, см (M±σ)	5,62±0,62	5,36±0,44	0,054
КСР ЛЖ, см (M±σ)	3,96±0,68	3,71±0,39	0,010
ЗС ЛЖ, см (M±σ)	1,05±0,1	1,0±0,06	0,001
МЖПд, см (M±σ)	1,25±0,18	1,1±0,17	0,062
КДО, мл (M±σ)	158,44 ±46,9	137,2±27,61	0,005
КСО, мл (M±σ)	73,35±32	58,8±17,88	0,057
УО, мл (M±σ)	86,77±17,4	78,2±1,32	0,042
ПЖ, см (M±σ)	2,91±0,36	2,7±0,18	0,003
ЛП, см (M±σ)	4,73±0,82	4,21±0,56	0,002
ФВ, % (M±σ)	55,1±6,41	57,67±4,27	0,049
Сепарация АК, мм (M±σ)	13,5 3±5,58	19,53±0,97	0,0001
Скорость трансаортального кровотока, м/с (M±σ)	219,16±93,01	119,73±19,83	0,0001

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ; КСР ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ; ЗС ЛЖ — задняя стенка ЛЖ; МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ПЖ — правый желудочек; ЛП — левое предсердие

Результаты и обсуждение

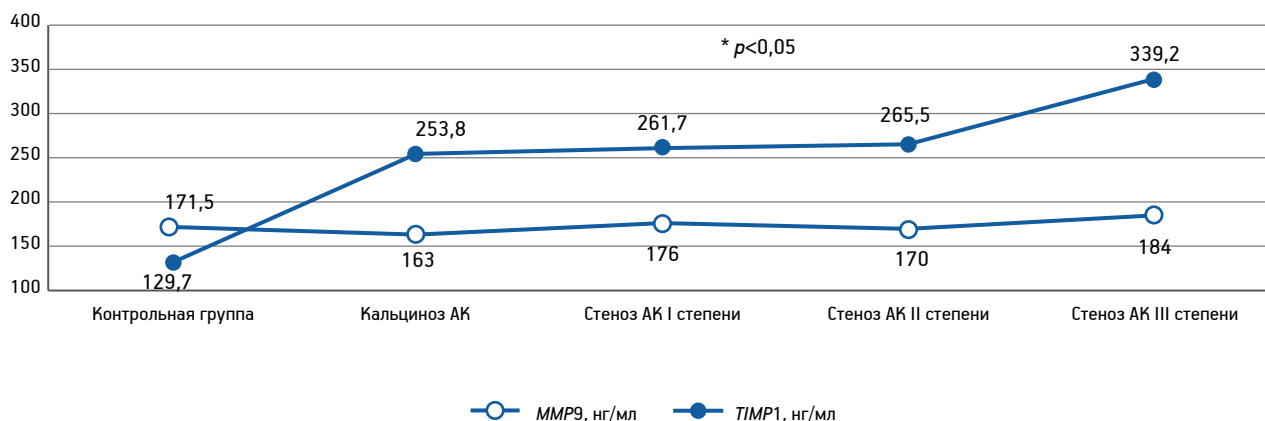
Уровень *TIMP1* у пациентов основной группы составил 257,5 (151,5–325,9) пг/мл и был достоверно выше, чем в контрольной группе (129,7 (86,2–229,0) пг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, у больных с кальцинозом АК концентрация *TIMP1* значительно увеличивалась с нарастанием степени стенозирования клапана: от 253,8 (142,3–307,6) пг/мл при отсутствии стеноза до 339,2 (220,6–400,9) пг/мл при стенозе III степени (рисунк).

Были построены деревья классификации с использованием в качестве независимой переменной уровня *TIMP1*, а в качестве зависимой переменной: 1) принадлежности к основной или контрольной группе; 2) наличие или отсутствие стеноза АК. Установлено, что при уровне *TIMP1* выше 258,1 пг/мл с 96 % вероятностью можно предполагать наличие у больного кальциноза АК (ОШ

12,3 (2,84; 53,4)), а превышение концентрации *TIMP1* более 258,8 пг/мл сопровождается 60 % вероятностью обнаружения сенйального аортально-го стеноза (ОШ 3,5 (1,59; 7,72)).

Сывороточное содержание *ММР9* у больных с кальцинозом АК (167,1 (141,3–190,1) пг/мл) не превышало аналогичный показатель в контрольной группе (171,5 (144,3–193,7) пг/мл, $p > 0,05$). Соотношение *ММР9/TIMP1* достоверно различалось между группами за счет преобладания *TIMP1* в основной группе: 0,69 (0,47–1,1) при аортальном кальцинозе против 1,4 (0,6–2) у лиц с интактным клапаном, $p < 0,01$ (табл. 2).

В контрольной группе отмечали умеренную обратную связь концентраций *ММР9* и *TIMP1*, тогда как в основной группе данная зависимость не прослеживалась (табл. 3). В обеих группах уровень *ММР9*, негативно коррелируя с толщиной



Уровни MMP9 и TIMP1 в зависимости от степени аортального стеноза

*Различия уровней TIMP1 у больных с разной степенью стеноза аорты (критерий Крускала–Уоллиса)

МЖПд, был взаимосвязан со степенью гипертрофии миокарда ЛЖ. Поскольку в ремоделировании сердца значимую роль играют клапанные пороки, закономерным было наличие у больных с кальцинозом АК слабой прямой связи MMP9 не только с толщиной МЖПд, но и с просветом АК.

Распределение частот генотипов и аллелей генов MMP9 и TIMP1 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. При анализе распространенности аллелей гена MMP9 установлено, что 33 (32 %) больных основной группы были гомозиготными по аллелю А, остальные 68 % имели в генотипе аллель С. В контрольной группе результаты были схожими: генотип АА — 18 (37,5 %) случаев, АС+СС — 62,5 % ($p > 0,05$).

Учитывая, что ген TIMP1 локализуется в X-хромосоме, анализ его аллелей и генотипов проводили с учетом гендерной принадлежности. Распространенность аллелей гена TIMP1 между группами больных как у мужчин, так и у женщин не различалась (табл. 4).

Комплексная оценка сывороточных концентраций TIMP1, MMP9 и аллелей генов MMP9 и TIMP1 не выявила статистически значимых закономерностей.

Изучено сывороточное содержание MMP9 и TIMP1, а также типирование их точечных генетических полиморфизмов у больных с сенильным аортальным стенозом. Основными научными результатами исследования можно назвать выявление ассоциации уровня TIMP1 с наличием и степенью тяжести аортального кальциноза, отсутствие взаимосвязи MMP9 с клапанной патологией, отсутствие влияния генотипа MMP9 и TIMP1 на риск возникновения кальциноза АК.

Система MMP и их ингибиторов играет большое значение в процессах ремоделирования соеди-

Таблица 2

Сывороточная концентрация MMP9 и TIMP1 у больных обеих групп

Показатель	Основная группа, n=108	Контрольная группа, n=46	p
MMP9, нг/мл	167,1 (141,3–190,1)	171,5 (144–193,7)	0,26
TIMP1, пг/мл	257,5 (151,5–325,9)	129,7 (86,2–229)	0,02
MMP9/TIMP1	0,69 (0,47–1)	1,4 (0,6–2)	0,003

Таблица 3

Корреляции сывороточных концентраций MMP9, TIMP1 и данных эхо-КГ у больных обеих групп

Показатель	Основная группа, n=108		Контрольная группа, n=46	
	r	p	r	p
MMP9 vs				
КДР ЛЖ	-0,05	0,35	0,03	0,43
КСР ЛЖ	-0,05	0,35	-0,29	0,06
МЖПд	-0,26	0,02	-0,42	0,01
ЛП	0,02	0,42	0,05	0,39
ФВ	-0,03	0,41	0,57	0,01
Сепарация АК	-0,24	0,03	0,18	0,16
TIMP1	0,01	0,46	-0,43	0,001

нительнотканного матрикса на фоне любой патологии, в том числе и при клапанных пороках сердца. В норме в АК синтезируются конституциональные формы MMP 1 и 2, а также TIMP 1 и 2 [12], тогда как экспрессия MMP9 индуцибельна и происходит при наличии в клапане патологического процесса (на фоне воспаления, механического повреждения и т. д.) [16]. Дизайн проведенного исследования не предполагал оценки локального клапанного уровня MMP9, системных же изменений по срав-

Таблица 4

Генотипы полиморфных маркеров *MMP9* и *TIMP1* у больных обеих групп

Полиморфизм	Генотип/аллель	Основная группа, n=108	Контрольная группа, n=46	p
<i>MMP9</i> A-8202G (rs1169732)				
	AA	35	18	0,23
	AG	55	18	
	GG	18	10	
	аллель G	91	38	0,27
<i>TIMP1</i> C-536T (rs11551797)				
Женщины, n=79	CC	45	14	0,58
	CT	12	5	
	TT	2	1	
	аллель T	16	7	0,61
Мужчины, n=75	аллель C	44	25	0,25
	аллель T	5	1	

нению с контрольной группой выявлено не было. Пациенты обеих групп имели схожий профиль сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, ИБС) и показатели эхо-КГ, но при кальцинозе АК наблюдали тенденцию к утолщению МЖПд, не достигающую уровня статистической значимости. Как известно, гипертрофия миокарда сопровождается изменениями стромального компонента миокарда, активным синтезом коллагена и нарушением его деградации, находящейся под контролем *MMP* [19]. Мы полагаем, что в исследуемой выборке сывороточный уровень *MMP9* отражал в большей степени процессы миокардиального ремоделирования, нежели клапанного поражения. Подтверждением этому служит наличие достоверной отрицательной коррелятивной связи между *MMP9* и толщиной МЖП, наблюдаемой в обеих группах обследованных.

Установлено увеличение концентрации *TIMP1* у больных с кальцинозом АК. При этом коррелятивных связей между уровнем *TIMP1* и показателями геометрии миокарда не наблюдали. Концентрация *TIMP1* зависела в большей степени от тяжести клапанной патологии, возрастая по мере увеличения гемодинамической значимости кальциноза АК. Экспрессия *TIMP1* не является конституциональной, а модулируется внешними стимулами, такими как провоспалительные цитокины, некоторые пептиды, ангиотензин II, гипоксия [18]. Все эти факторы присутствуют в пораженном клапане, начиная с самых ранних этапов патогенеза кальциноза, провоцируя повышенную выработку *TIMP1*. Взаимоотношения *MMP* и *TIMP* в норме носят характер обратной взаимосвязи, что име-

ло место и в нашем исследовании у пациентов контрольной группы. Однако у больных с кальцинозом АК данная связь не прослеживалась за счет преобладания концентрации *TIMP1*. Подобные результаты были получены и другими исследователями [1].

В патогенезе сенильного стеноза аорты, помимо *MMP9*, участвуют *MMP* и других типов — *MMP2*, *MMP3*, которые также могут быть ингибированы *TIMP1*. Вероятно, активация секреции *TIMP1*, направленная на подавление активности разных типов *MMP*, локальный синтез которых также усиливается при кальцинозе АК, носит защитный характер и

способствует ограничению процессов деструкции коллагеновых и эластиновых волокон и ремоделирования внеклеточного матрикса клапана [17]. Сходные изменения соотношения *MMP/TIMP* наблюдают и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, например в стенках артерий на фоне гипертонической болезни, в миокарде при дилатационной кардиомиопатии и ХСН [10].

В литературе имеется множество данных о том, что сенильный аортальный стеноз является генетически детерминированным заболеванием [17]. В частности, найдены ассоциации между кальцинозом АК и полиморфными маркерами генов рецептора витамина D, рецептора эстрогена, аполипопротеина E4, *NOTCH1* [21]. Точечные генетические полиморфизмы *MMP9* и *TIMP1* к настоящему моменту малоизучены, имеются лишь единичные сообщения о взаимосвязи аллеля G гена *MMP9* с риском расслаивающей аневризмы грудной аорты [6] и аллеля T гена *TIMP1* с бронхиальной астмой у женщин [13]. Учитывая участие в патогенезе кальциноза АК *TIMP1* и *MMP9*, мы предположили возможность наличия ассоциации их генных вариаций с данным заболеванием. Однако в результате исследования наша гипотеза не получила подтверждения, поскольку значимых различий генотипов между группами обследованных найдено не было.

Выводы

Таким образом, сенильный аортальный стеноз сопровождается достоверным повыше-

ем сывороточной концентрации *TIMP1*, причем уровень *TIMP1* выше 258,1 пг/мл у пожилых людей старше 65 лет может рассматриваться как высокоточный маркер присутствия данной патологии. Полиморфизмы генов *MMP9* (A8208G) и *TIMP1* (C536T) не ассоциированы с наличием кальцинированного аортального стеноза.

Литература

1. Гончарова Н.С., Моисеева О.М., Алешина Г.М., Шляхто Е.В. Типы гипертрофии миокарда левого желудочка и система матричных металлопротеиназ у пациентов с клапанными пороками // Артериальная гипертензия. 2007. № 4. С. 287–291.
2. Batten P., Brand N.J., Thomas P.S. et al. The cardiac valve interstitial cell // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2003. Vol. 35(2). P. 113–121.
3. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 49(9). P. e1–148.
4. Braunwald E., Goldman L. Primary cardiology. Philadelphia: Elsevier Science, 2003.
5. Carabello B.A., Paulus W.J. Aortic stenosis // Lancet. 2009. Vol. 373(9667). P. 956–966.
6. Chen L., Wang X., Carter S.A. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (–8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. Vol. 131(5). P. 1045–1052.
7. Chumakova O.S., Selezneva N.D., Evdokimova M.A. et al. Prognostic value of aortic stenosis in patients after exacerbation of ischemic heart disease // Kardiologiya. 2011. Vol. 51(1). P. 23–28.
8. Fondard O., Detaint D., Jung B. et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors // Europ. Heart J. 2005. Vol. 26 (13). P. 1333–1341.
9. Galderisi M., Henein M.Y., D'Hooge J. et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography: how to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes // Europ. J. Echocardiog. 2011. Vol. 12(5). P. 339–353.
10. Gonzalez W., Fontaine V., Pueyo M.E. et al. Molecular plasticity of vascular wall during N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals // Hypertension. 2000. Vol. 36(1). P. 103–109.
11. Jacob M. P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions // Biomed. Pharmacother. 2003. Vol. 57. P. 195–202.
12. Koullias G. J., Korkolis D. P., Ravichandran P. et al. Tissue microarray detection of matrix metalloproteinases in diseased tricuspid and bicuspid aortic valves with or without pathology of the ascending aorta // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2004. Vol. 26(6). P. 1098–1103.
13. Lose F., Thompson P., Duffy D. et al. A novel tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (*TIMP-1*) polymorphism associated with asthma in Australian women // Thorax. 2005. Vol. 60(8). P. 623–628.
14. O'Brien K.D. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease // J. Investig. Med. 2007. Vol. 55(6). P. 284–291.
15. Parolari A., Loardi C., Mussoni L. et al. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2009. Vol. 35(3). P. 493–504.
16. Rabkin E., Aikawa M., Stone J.R. et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves // Circulation. 2001. Vol. 104(19). P. 2525–2532.
17. Rajamannan N.M. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29(2). P. 162–168.
18. Schnee J.M., Hsueh W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis // Cardiovasc. Res. 2000. Vol. 46(2). P. 264–272.
19. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // Physiol. Rev. 2007. Vol. 87(4). P. 1285–1342.
20. Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chapman M.J. et al. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear // Cardiovasc. Dis. 2011. Vol. 1(2). P. 185–199.
21. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis // New Engl. J. Med. 2013. Vol. 368(6). P. 503–512.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 222–227

Z. Ch. Chotchaeva, E. V. Shcheglova, O. I. Boeva, G. Y. Hait, T. P. Magazinyuk, S. Sh. Rogova,
M. Ch. Baikulova, A. I. Laipanova

MATRIX METALLOPROTEINASE 9 AND TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES TYPE 1 SERUM CONCENTRATIONS AND GENETIC POLYMORPHISM IN SENILE AORTIC STENOSIS

Stavropol State Medical University, 310 ul. Mira, Stavropol 355000; e-mail: smets_82@mail.ru

The study of the serum levels of matrix metalloproteinase 9 (*MMP9*) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 (*TIMP1*) was conducted involving 108 patients aged over 65, with calcinosis and/or calcific aortic valve (AV) stenosis. The purpose of the study was to identify the molecular and genetic markers responsible for the development of senile aortic stenosis. Besides, there was also typing of polymorphic loci of *MMP9* gene A8202G (rs1169732) and *TIMP1* gene C536T (rs11551797) performed. The comparison group included 46 patients whose examination revealed no evidence of AV calcinosis present in them. Association of senile aortic stenosis with a significant increase in the serum *TIMP1* levels (257,5 (151,5–325,9) pg/ml vs 129,7 (86,2–229) pg/ml, $p < 0,05$) has been detected, while the *TIMP1* concentration going beyond 258,1 pg/ml in the elderly people over 65 years can be considered as a high-precision marker of the pathology under discussion. The *MMP9* (A8208G) as well as *TIMP1* (C536T) genetic polymorphisms are not associated with calcific aortic stenosis.

Key words: senile aortic stenosis, matrix metalloproteinase 9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1, gene, polymorphism

I. Srivastava, N. Thukral, Y. Hasija

GENETICS OF HUMAN AGE RELATED DISORDERS*Department of Biotechnology, Delhi Technological University, Shahbad Daultpur, Main Bawana Road, Delhi-110042, India;
e-mail: yashahasija@gmail.com

Aging is an inevitable biological phenomenon. The incidence of age related disorders (ARDs) such as cardiovascular diseases, cancer, arthritis, dementia, osteoporosis, diabetes, neurodegenerative diseases increase rapidly with aging. ARDs are becoming a key social and economic trouble for the world's elderly population (above 60 years), which is expected to reach 2 billion by 2050. Advancement in understanding of genetic associations, particularly through genome wide association studies (GWAS), has revealed a substantial contribution of genes to human aging and ARDs. In this review, we have focused on the recent understanding of the extent to which genetic predisposition may influence the aging process. Further analysis of the genetic association studies through pathway analysis several genes associated with multiple ARDs have been highlighted such as apolipoprotein E (APOE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), cadherin 13 (CDH13), CDK5 regulatory subunit associated protein 1 (CDKAL-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), nitric oxide synthase 3 (NOS3), paraoxonase 1 (PON1), indicating that these genes could play a pivotal role in ARD causation. These genes were found to be significantly enriched in Jak-STAT signalling pathway, asthma and allograft rejection. Further, interleukin-6 (IL-6), insulin (INS), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), estrogen receptor1 (ESR1), transforming growth factor, beta 1(TGFB1) and calmodulin 1 (CALM1) were found to be highly interconnected in network analysis. We believe that extensive research on the presence of common genetic variants among various ARDs may facilitate scientists to understand the biology behind ARDs causation.

Key words: Age related disorders (ARDs), Genetic variation, Single nucleotide polymorphism (SNP), Genome-wide Association Studies (GWAS), Network analysis, signalling pathways

Low probabilities of disease, high cognitive and physical function capacity, and active engagement in life are believed to be the secrets of healthy aging. By 2050 the world's elderly population (above 60 years) is expected to reach 2 billion [31]. Approximately 70.2 % of men and 70.9 % of women in America are suffering with cardio vascular diseases (CVDs) [5]. According

to the survey by Centers for Disease Prevention and Cure (CDC), 22.2 % of adult US population (aged 65 and over) is victim of arthritis [24, 113]. Almost 63 % of population in UK is suffering from cancer. While aging is an unavoidable biological phenomenon, lifespan may be increased and quality of life can be improved. Extensive research has been carried out in the past to unravel the mystery behind aging and increased vulnerability of elderly group towards diseases. Several studies have successfully established the connections between cellular, hormonal, metabolic, physical and social factors that contribute towards aging [60]. Many Genome wide association studies have identified over 500 strong SNP associations in 300 diseases and traits [23]. Nowadays many databases of genes and variations associated with ARDs and longevity are available such as LVDB and GenAge [30, 39]. The high worldwide prevalence rate of ARDs has led researchers to concentrate their effort on investigating these genetic variations. In the present review, we have collected information on disease-SNP associations asserted in GWAS reports and compiled the information from various publicly available databases like the NHGRI GWAS catalogue, GWAS Central, OMIM, and others, as well as exhaustive literature searches [4, 122]. The genes and SNPs associated with ARDs were analyzed to obtain information on their interlinks and pathway enrichment.

Genetic predispositions of ARDs

Several experiments were performed for genetic analysis of human and many other model organisms, for example yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), fruitflies (*Drosophila melanogaster*) and mice (*Mus musculus*) to study aging and understand the reason of ARDs inception. Many evolutionary conserved pathways like TOR pathway, JNK signalling, insulin IGF-1 signalling, cellular degradative pathways and factors like sirtuins, specific mitochondrial genes,

* The study has been supported by SERB under OYS scheme via project file no. SR/FT/LS-96/2011.

p53, FOXO genes, heat shock response transcription factor, SKN-1 gene has been shown to be important components effecting lifespan. Studies indicate that the inactivation of phosphatidyl inositol-3-kinase and serine threonine kinase may be associated with increased lifespan, whereas activation of FOXO genes by JNK signaling, lowered activity of TOR pathway, reduction of insulin/ IGF-1 signaling by the action of heat shock response transcription factor (HSF-1) may promote delayed aging [97, 119]. In recent years, research has been focused mainly on genetic polymorphisms associated with ARDs. Even a single gene defect can lead to inception of a disease [110]. Such variants bestow both positive and negative effects on lifespan.

Genetics of cardiovascular disorders

Besides physiological factors which are the key components of cardiac system deterioration, aging presents as a potent risk factor for cardiovascular disorders (CVD). Forty percent of death among aged population (age >60) is due to cardiac problems [70].

Coronary artery disease (CAD)

CAD originates due to thickening and hardening of coronary artery, which supplies blood to the heart. Deposition of calcium phosphates, fatty deposition and inflammatory cell results in plaque formation in coronary artery leading to oxygen deficiency in tissue of heart muscle that generates angina pain [87].

Tissue factor (TF), also known as thromboplastin, plays a crucial role in the initiation of extrinsic pathway of blood coagulation. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) has high inhibitory potential for TF. Several SNPs rs12693471, rs8176541, rs7586970, rs3213739, rs6434222 and rs8176508 located on TFPI gene have been found to be associated with CVD [86].

Solute Carrier Family 2 gene (SLC2A9) plays a significant role in the maintenance of glucose homeostasis and transportation of urate [88]. Increased uric acid level in plasma is a risk factor for CAD and hypertension [126]. The involvement of a genetic variant of SLC2A9, rs7442295 in elevating blood pressure has also been reported [89].

SH2B adaptor protein 3 (SH2B3) is involved in the activities of cytokines receptors and growth factors. Recent GWAS studies have revealed evidences depicting association of SH2B3 with cardiac diseases. A meta-analysis study elucidated the role of rs3184504 in SH2B3 in coronary artery calcification.

Observations of Yu-Ching Cheng et al. and Guillaume Pare et al. showed association of a non-synonymous SNP, rs3184504 (Arg262Trp) with myocardial infarction [24].

Lipoprotein A (LPA) gene encodes for serum protein lipoprotein A which is a LDL like particle linked through sulphur bond with apolipoprotein [68]. Structure of lipoprotein A resembles with plasminogen. LPA contributes in tissue healing process and also promotes the formation of atherosclerotic plaque. Hence high level of LPA is considered as the risk factor for myocardial diseases [61]. The GWAS study carried out by R. Clarke et al. (2009) has reported significant association of rs378220 and rs10455872 with CAD [27].

Apolipoprotein B (APOB) has two isoforms: ApoB48 and ApoB100. Principally apolipoproteins are involved in the formation of chylomicrons, a major carrier of lipid in the tissues. The enhanced amount of apolipoprotein can support the formation of plaques in the arteries; a leading cause of atherosclerosis. M. Benn et al. introduced many mutations including R3500Q in APOB thereby contributing to the causation of hypercholesteremia, ischemic heart disease (IHD) and ischemic cerebrovascular disease (ICVD) [13].

Myocardial infarction

Various factors such as stressful life, intake of unhealthy and fat rich diet, physical exertion, environmental pollution and aging are the significant reasons for inducing heart failure and myocardial infarction (MI). Aging is responsible for the activity of apoptotic pathway majorly in cardiac muscles, which improves the chance of MI [18, 86]. Numerous genetic polymorphisms have been proved to be associated with myocardial infarction (tabl. 1).

Stress and hypertension

Stress and hypertension are interrelated, because stress induces hypertension by elevating blood pressure and releasing the vasoconstriction hormones. According to a survey of National Health and Nutrition Examination on American population, it has been proved that 50 mln of American Adults suffer from hypertension [69]. The genetic variations associated with stress and hypertension have been summarized in tabl. 1 (see tabl. 1).

Genetics of neurological disorders

There are abundant metabolic and vascular aspects that change with age. During young days almost all the

Genes associated with various cardiac diseases

Cardiovascular Diseases	Associated genes
Coronary Artery Disease	ZC3HC1,TFPI,SLC2A9,SH2B3,LPA,KIAA1462,APOB,APOC3,CDKN2A,CDKN2B,ANRIL,BCAP29, CELSR2, RNF130, PHACTR1, LIPA, PPAP2B, SMAD3, IGSF5, MIA3, FMN2, HNF1A, CDKN2B,AS1, KIAA1462, FNDC1,PSRC1, CELSR2, SEZ6L, MTHFD1L, TCF7L2, CDH13, GCOM1
Myocardial Infaction	IRS1,NEDD4L,PPARG,CDKN2B, SMARCA4, PHACTR1, SMAD3, MIA3, FMN2, FGB, CDKN2B, AS1,BAZ2B, CELSR2, WDR12, SEZ6L, MTHFD1L,CDH13
Stroke	F5, MTHFR, NOS3, SELP, PROC, VCAN, NOS3, MTHFR, PRKCH, F5, SELP, SERPINI1, IMPA2, AIM1, PDE4D
Hypertension	CYP4A11, CACNB2, MYBPC1, MSRA, UMOD, NOS3, M6PR, NEDD4L, NR2F2,AS1, ATP2B1, ADD3, ADD2, WSCD2, NEDD4L, PPARG,ADD1, AGTR1, STK39, SLC2A9, BCAT1

cellular and metabolic mechanisms which are important for activity of brain work efficiently such as elevated level of growth factor, higher energy for metabolism, competent clearing mechanism of misfolded protein molecules and repair of DNA damage. Owing to aging of brain these processes become less efficient. Therefore, it is becoming extremely important to study common etiologies and mechanisms related to neurodegenerative disorders like Alzheimer's diseases (AD), Parkinson's disease (PD), Schizophrenia, Huntington's disease (HD).

Alzheimer's disease

As per the report of National Center for Health Workforce Analysis, Bureau of Health Professions Health Resources and Services Administration, half of the elderly population (age >85) suffers with the problem of AD [6]. Genes cognate with AD have been categorized into risk genes and deterministic genes. Risk genes, increase the probability of developing AD whereas, deterministic genes definitely lead to AD. The genes which are involved in stress pathways show greater expression. Apolipoprotein E (APOE) e4 is the first gene discovered that increases the risk of AD. Other variants associated are: APOE e2 and APOE e3 [20]. In recent years, several findings established the involvement of enormous number of genes and single nucleotide polymorphisms in AD (*tabl. 2*).

Parkinson's disease

After Alzheimer's disease, Parkinson's is the second most common neurodegenerative disease in the world. Degeneration of dopamine generating neurons of substantia nigra affects movement, speaking and writing ability. Shaking, slow walking are common symptoms of Parkinson's disease (PD). Parkinson's symptom in young age is known as early onset Parkinson's, but, majority of patients with PD are above 50 years but majority of patients lie above

age group of 50. Other than this a huge number of genetic variants of SCNA (Synuclein, Alpha Non A4 Component of Amyloid Precursor), PINK1 (PTEN induced putative kinase 1), DJI, PRKN and ATP13A2 (ATPase type 13A2) genes that have been observed to be involved in PD (see *tabl. 2*).

Huntington's disease

Huntington's disease is an autosomal dominant disorder. Approximately 38.5 % of total patients have paternal inheritance of HD genes and rest has maternal inheritance [37]. Oxidative damage of mitochondrial DNA in cerebellum region of brain is believed to be responsible for neurodegeneration in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases [38]. At the genetic level, alterations in the activity of two genes i.e. Sirtuin 1(SIRT1) and Insulin receptor substrate 2 (IRS2) have been found to be responsible for HD. Enhanced expression of SIRT1 and reduced signaling of IRS2 lowers the possibility of HD.

Schizophrenia

The two main hypotheses about schizophrenia onset are related to glutamate and dopamine neurotransmitter systems. There are numerous significant genetic variations involved in schizophrenia which have been explored [105] (see *tabl. 2*).

Restless legs syndrome

Restless legs syndrome [RLS] is a sleep disorder. It is considered as a sensorimotor disorder in which the patients feel unusual sensations in legs. There are many symptoms of Restless legs syndrome like crawling, restless or fidgety, but a vast majority of population suffer with a symptom called as «Periodic Movement of Sleep (PMS)» [124]. PMS is characterized by periodic jerk movement of the leg. Genetic variants like rs9357271, rs3104767, rs3104788, rs12593813, rs1026732, rs2300478, rs2300478, rs1975197,

Single nucleotide polymorphism present on Exon ($p < 0.05$) associated with Alzheimer's, Schizophrenia and Parkinson's disease

rsID	PMID	Population	<i>p</i> -value	Gene	Chromosome	Location	Disease
rs1049296	17192785	Caucasian	0.002	TF	3	Exon	Alzheimer's
rs1064039	17192785	Caucasian	0.02	CST3	20	Exon	Alzheimer's
rs11190305	16740596	Japanese	0.018	DNMBP	10	Exon	Alzheimer's
rs1143634	17192785	Caucasian	0.01	IL1B	2	Exon	Alzheimer's
rs17571	10716266	European	NR	CTSD	11	Exon	Alzheimer's
rs17571	17192785	Caucasian	NR	CTSD	11	Exon	Alzheimer's
rs1799999	12185156	British	0.06	PPP1R3A	7	Exon	Alzheimer's
rs2074877	17192785	Caucasian	0.04	MYH13	17	Exon	Alzheimer's
rs2227564	16825285	European	0.005	C10orf55	10	Exon	Alzheimer's
rs2227564	16825285	European	0.005	C10orf55	10	Exon	Alzheimer's
rs2227564	16825285	Australian	0.01	C10orf55	10	Exon	Alzheimer's
rs2227564	16825285	Australian	0.01	C10orf55	10	Exon	Alzheimer's
rs2230806	16725228	Whites	0.00004	ABCA1	9	Exon	Alzheimer's
rs2230806	17335784	Chinese	0.016	ABCA1	9	Exon	Alzheimer's
rs2302685	17517621	Caucasian	0.075	LRP6	12	Exon	Alzheimer's
rs2986017	18585350	Caucasian	2.00E-10	CALHM1	10	Exon	Alzheimer's
rs362373	10643802	Caucasian	0.005	–	14	Exon	Alzheimer's
rs3730089	12185156	British	0.01	PIK3R1	5	Exon	Alzheimer's
rs3740066	16740596	Japanese	0.002	ABCC2	10	Exon	Alzheimer's
rs3745833	17192785	Caucasian	0.0001	GALP	19	Exon	Alzheimer's
rs3800324	17192785	Caucasian	0.003	PGBD1	6	Exon	Alzheimer's
rs3800324	17192785	Caucasian	0.003	PGBD1	6	Exon	Alzheimer's
rs3824968	17192785	Caucasian	0.007	SORL1	11	Exon	Alzheimer's
rs392499	16082692	NIMHADdataset	0.008	NR	8	Exon	Alzheimer's
rs392499	16082692	NIMHADdataset	0.008	NR	8	Exon	Alzheimer's
rs392499	16082692	NIMHADdataset	0.008	NR	8	Exon	Alzheimer's
rs429358	15956169	Various	NR	APOE	19	Exon	Alzheimer's
rs4343	20625269	HanChinese	0.00524	ACE	17	Exon	Alzheimer's
rs4343	20625269	HanChinese	0.00524	ACE	17	Exon	Alzheimer's
rs4343	20625269	HanChinese	0.00524	ACE	17	Exon	Alzheimer's
rs505058	17192785	Caucasian	0.01	LMNA	1	Exon	Alzheimer's
rs505058	17192785	Caucasian	0.01	LMNA	1	Exon	Alzheimer's
rs505058	17192785	Caucasian	0.01	LMNA	1	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs6265	17293537	American	0.0096	BDNF	11	Exon	Alzheimer's
rs63750082	11710891	Caribbean Hispanic	NR	PSEN1	14	Exon	Alzheimer's
rs669	15023809	European	0.001	A2M	12	Exon	Alzheimer's

Table 2. Continuation

rsID	PMID	Population	p-value	Gene	Chromosome	Location	Disease
rs908832	15649702	Caucasian	0.00005	ABCA2	9	Exon	Alzheimer's
rs908832	15649702	Caucasian	0.00005	ABCA2	9	Exon	Alzheimer's
rs908832	16752360	European	0.008	ABCA2	9	Exon	Alzheimer's
rs908832	16752360	European	0.008	ABCA2	9	Exon	Alzheimer's
rs1801028	12707934	Caucasian	0.002	DRD2	11	Exon	Schizophrenia
rs1801133	9342205	Japanese	<0.002	MTHFR	1	Exon	Schizophrenia
rs1801133	15806605	Dutch	NR	MTHFR	1	Exon	Schizophrenia
rs2270641	18451639	European	0.0006	SLC18A1	8	Exon	Schizophrenia
rs2270641	18451639	European	0.0006	SLC18A1	8	Exon	Schizophrenia
rs2270641	18451639	European	0.0006	SLC18A1	8	Exon	Schizophrenia
rs2270641	18451639	European	0.0006	SLC18A1	8	Exon	Schizophrenia
rs2296212	19363039	Japanese	0.000058	SMARCA2	9	Exon	Schizophrenia
rs348624	15707951	HanChinese	0.000017	NOS1AP	1	Exon	Schizophrenia
rs3748962	20600594	HanChinese	0.0007	ERBB4	2	Exon	Schizophrenia
rs3751284	19077434	SouthAmerican	0.04	NOS1AP	1	Exon	Schizophrenia
rs3751284	19077434	SouthAmerican	0.04	NOS1AP	1	Exon	Schizophrenia
rs4680	19367610	Caucasian	0.022	COMT	22	Exon	Schizophrenia
rs4680	19367610	Caucasian	0.022	COMT	22	Exon	Schizophrenia
rs4680	19367610	Caucasian	0.022	COMT	22	Exon	Schizophrenia
rs4680	19367610	Caucasian	0.022	COMT	22	Exon	Schizophrenia
rs61737750	19944402	NorthEuropean	0.047	ABCA13	7	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6265	15630410	Scottish	0.005	BDNF	11	Exon	Schizophrenia
rs6277	18255274	Russian	0.0005	DRD2	11	Exon	Schizophrenia
rs6277	19158809	European	0.001	DRD2	11	Exon	Schizophrenia
rs6280	1362221	European Caucasian	0.0001	DRD3	3	Exon	Schizophrenia
rs6280	1362221	European Caucasian	0.0001	DRD3	3	Exon	Schizophrenia
rs6280	9514583	European	0.0035	DRD3	3	Exon	Schizophrenia
rs6280	9514583	European	0.0035	DRD3	3	Exon	Schizophrenia
rs6313	17617023	Caucasian	0.05	HTR2A	13	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	15386212	European	2.3E-06	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia

Table 2. Completion

rsID	PMID	Population	p-value	Gene	Chromosome	Location	Disease
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs6675281	20505556	French; Algerian	0.01	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs762178	16891421	Caucasian	0.0005	OLIG2	21	Exon	Schizophrenia
rs78734445	19944402	NorthEuropean	0.05	ABCA13	7	Exon	Schizophrenia
rs821616	15939883	Caucasian; African	0.004	DISC1	1	Exon	Schizophrenia
rs12185268	21738487	European	2.70E-14	MAPT-AS1	17	Exon	Parkinson's
rs34637584	21738487	European	P=1.82E-28	LRRK2	12	Exon	Parkinson's

rs2116050, rs6747972 [123, 124], rs19751 [114], rs4626664 [127], rs1537632, rs754292 [65], rs3923809, rs4236060, rs1026732, rs9296249, rs11635424, rs3784709, rs12469063, rs2300478, rs6710341, rs6494696, rs2597167, rs2222656, rs2486152 are found to be associated with RLS [66].

Epidemiological studies have proved that this disease prevalently occur in old people. According to a study, 10 % of the world's population (age >65 years) is a victim of this disease [128]. It was observed in an interview based survey of Germans that 9.8 % elderly population is suffering from RLS [96].

Genetics of bone related disorders

In geriatric stage of life, condition of bone becomes very poor. Elderly people generally express problems of osteoporosis, osteomalacia, rheumatoid arthritis, muscle weakness, fragility and stiffness of bone, inflammation and pain in joints. Imbalance between rate of formation and resorption of bone is believed to be the principal cause behind bone related disorders. Prevalence of bone disorders in female have been found to be more prominent than male as bone formation process is affected by decreased estrogen level after menopause [8].

Osteoporosis

Thinning of bone and painful joints are common features of osteoporosis. Bone becomes weak and fragile due to lowering of bone mineral density (BMD). Less physical activity, medication use, altered genetic structure, negative social and environmental factors triggers osteoporosis. Transforming growth factor (TGF) polypeptides, massively present in osteoblast and osteoclast cells of bone, have been found to play crucial role in controlling critical cellular functions at

the time of embryonic development and postnatality [94].

Several genes which participate in the formation of bone and other related regulations are believed to perform important role for the development of osteoporosis. Transmembrane proteins of wnt signaling, low density lipoprotein receptor-related proteins (LRP 5 and LRP6) are significantly involved in the development of osteoporosis. Y.Gong (2001) have reported several genetic variants of LRP 5 such as rs121908660, rs121908661, rs121908662, rs121908663, rs121908664, rs121908665, rs4988321, rs121908666, rs121908667 that are responsible for osteoporosis development. Bone morphogenetic proteins (BMPs) are involved in regulation of bone mass. Studies indicate that some genetic variants of BMPs genes such as rs17563 (Ala152Val) of cause osteoporosis [43, 106].

Sclerostin is a secreted glycoprotein that contains C-terminal cysteine-knot like (CTCK) domain having sequence resemblance with DAN (Differential screening-selected gene aberrative in Neuroblastoma) family of BMP (bone morphogenetic protein) antagonists. This gene has been found to be related with many other diseases such as craniodiaphyseal dysplasia and sost-related gene aberration in sclerosing one dysplasia. The associated genetic variants are rs104894644 and rs104894645 [9].

Numerous nonsense, missense and frame shift mutations of Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) are believed to be associated with osteoporosis that plays a crucial role in osteoblast differentiation [71].

Pycnodysostosis, a recessive bone dysplasia disease, originates due to dysfunction of the cathepsin K. Numerous genetic variants like rs74315301, rs74315302, rs74315303, rs74315304 [33], rs74315305, rs74315306 [55], rs29001685 [50]

have been discovered that leads to very rare disease characterized by osteosclerosis.

The genetic variants present on *T*-cell, immune regulator 1, ATPase, and H⁺ transporting lysosomal V0 subunit A3 (TCIRG1) gene have been found to be responsible for recessive osteoporosis. A. Frattini et al. have found nucleotide deletion at nucleotide 979 of the TCIRG1 mRNA (5272delC), single nucleotide substitution within the TCIRG1 transcript (8759C-A) [40], resulting in premature termination at codon 464 (cys464ter), 5272delC, 8759C-A (Haagerup 2000) [50]. An A to T transversion of 4bp from 3-prime end of exon 2 was identified to be associated with osteoporosis in Turkish population [67].

Mutations in vitamin D receptor (VDR) are involved in bone related diseases. 1,25-dihydroxyvitamine D3 is known to play a crucial role in bone metabolism. Defect in this gene is observed to cause rickets type2A and other bone related diseases [77]. Type 1 collagen (COL1A1) is a strong candidate gene for pathogenesis of osteoporosis. Any deleterious mutation in the gene of Collagen type I gene leads to cause bone fragility and reduced BMD, these symptoms are related with osteoporosis imperfecta [72].

Paget's disease

After osteoporosis Paget's disease is the second most prevalent bone disorder in which the process of bone remodelling and synchronization gets disturbed [102]. It has been observed that P392L mutation in the gene SQSTM1 leads to Paget's disease [103]. Associated genetic variants are rs1561570, rs10494112, rs2957128, rs3018362, rs484959, rs499345, rs780093, rs4676410, rs1452787, rs10455657, rs17496332, rs3132306, rs440837, rs9458975, rs9938149 [1, 2].

Arthritis

Arthritis is a prevalent disorder in elderly population. Obesity, injury, aging, hereditary and less physical activity are considered as major risk factors. The major affected joints are of feet, spine and hip while less affected joints are of fingers and thumb [111]. FRZB (frizzled-related protein) is known to play a key role in chondrocyte maturation and long bone development. Genetic variants rs7775, rs288326 are reportedly associated with osteoarthritis [74].

MATN3 (matrilin 3) acts significantly in homeostasis and regulation of cartilage and bone. Von Willebrand factor, a domain of MATN3 is largely

present in extracellular matrix of cartilage, plays a crucial role in formation of extracellular network formation.

ATP binding cassette, subfamily G, member 2 (ABCG2), a gene of superfamily of ATP binding cassette is involved in causation of gout. This gene significantly participates in many regulatory pathways and cellular functionality as it acts as a traffic inspector of molecules that cross the cell membrane, in xenobiotic transportation. Mostly it is known to be involved in transportation of uric acid excretion in kidney, gut and liver. Single nucleotide polymorphisms rs72552713 and rs2231137 has been shown to be associated with developing symptoms of osteoarthritis [78].

Gout

Gout is dangerous obscenity for old people. Gout and diabetes have been observed to be strongly correlated. Diabetes is believed to increase the probability of developing symptoms of gout [19]. Solute carrier family 2, member 9 (SLC2A9) is involved in uric acid and glucose transport. SNPs rs7442295, rs6449213 and rs737267 have been reported to be associated with gout [35].

Genetics of cancer

The most important reason behind the association of cancer and aging is their common physiological pathways. The well-known metabolic processes that have been reported to be responsible for aging phenomenon imparts opposite effect on cancer development. In cancerous cells, cellular senescence acts as stress inducer and limits the proliferation of cancer cells. It is well known that telomerase enzyme works for the maintenance of telomere length. In aging process telomere length get shorten, but in cancerous cells the secretion of telomerase enzyme is known to increase. Hence cancer cells do not age easily. Along with these processes, another important process is autophagy. Connection of autophagy with aging and cancer is due to the expression of two genes, Becline1 (BECN1) and B-cell lymphoma 2 (BCL2). Becilin binds to BCL2 gene and this binding inhibits autophagy. Enhanced rate of autophagy has been observed to be responsible for delayed aging and reduces cancer by autophagy of damaged cells. The role of BECN1 gene in cancer has also been proven by deletion of BECN1 locus which results in tumor suppression. p53 and Phosphate and Tencin homolog (PTEN) genes have been found to enhance the autophagy process [93]. The protein encoded by Cytochrome P450, family1, subfamily B,

polypeptide 1 (CYP1B1) is localized in endoplasmic reticulum. Functionality of this gene has been reported to be related with the metabolism of pro-oncogenes. It acts as tumor suppressor gene. Various variants are found to be associated with cancer [95].

In women both breast and ovarian cancers are age dependent. Breast cancer has been detected in lower age group as well as in elderly women. The cause of breast cancer origin in younger generation is believed to be inheritance. In aged women breast cancer originates due to extended exposure to promoting stimuli of susceptible epithelium which has failed to age [25].

BRCA1 is a well-known tumor suppressor gene. The protein encoded by this gene acts as DNA damage

sensor and signal transducer. Researchers have found that rs80357064 and rs28897672 are genetic variants of BRCA1 involved in cancer [21, 76].

Almost 48 % of all ovarian cancer patients fall in the age group of more than 65 years whereas 54 per 1,000,000 patients belong to the age group of 75 to 79 years [125]. Many common genetic variants were detected that are involved in causation of breast, ovarian, colorectal cancers indicating common molecular mechanisms (fig. 1).

Insulin-like growth factor (IGF1) is responsible for developing symptoms of both breast and prostate cancer. The number of men over 65 years is expected to increase the frequency of prostate cancer by

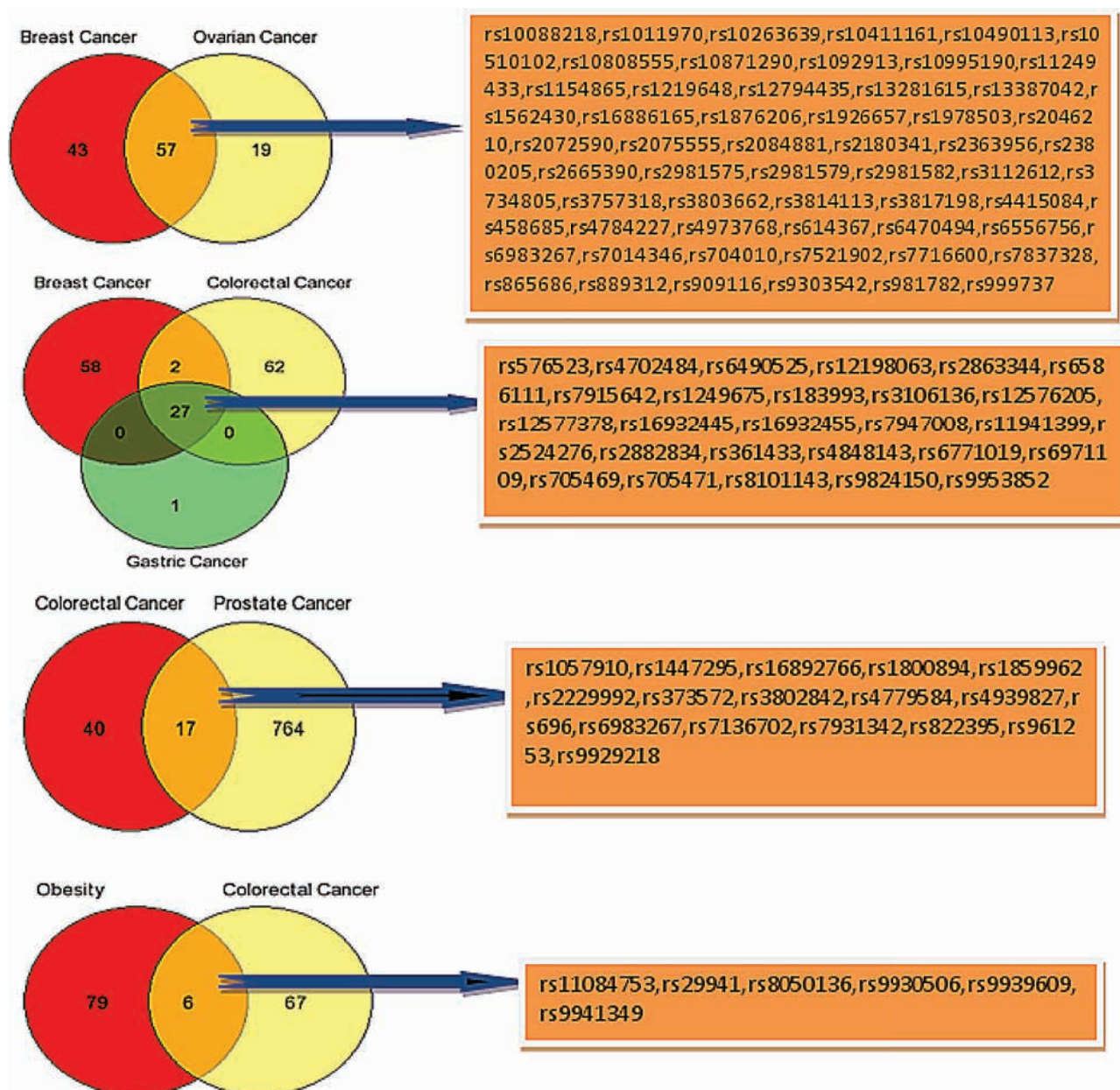


Fig. 1. Venn diagram representing commonality of genetic variants in cancers

fourfold worldwide between the years 2000 and 2050, representing an increase from 12.4 % of the population in 2000 to 19.6 % in 2030 [75, 117].

The fundamental cause behind lung cancer is smoking and tobacco intake. Except this another big factor behind is aging. Only 2 % of lung cancer patients are found to be lie in 40 years age group. Correlation of aging with lung cancer has also been proved by the altered behavior of miRNA molecule during aging suggesting miRNA can be used as diagnostic biomarker in case of lung cancer in elder population [129]. According to an observation by Sanchez de and Bunn PA, 35–50 % patients diagnosed were older (age >70) among 320 Spanish patients sample size [16]. Similarly, aging is very crucial risk factor for thyroid cancer. It has been observed that elderly women (age >60) face more problem of sex and autoimmune diseases than men. On the contrary elderly male population represents more susceptibility towards thyroid cancer [83]. Aging has huge impact on development of thyroid cancer. It promotes both follicular and anaplastic histotypes of thyroid cancer. A comparative study done on three groups of population, group 1 (age 21–50), group 2 (age 51–70), and group 3 (age >70) on the basis of Clinical, pathologic, therapeutic, prognostic, shows increased survival rate (92 %) in young population (group 1) and decreased survival rate in elder population (48 and 77 % in group 2 and group 3 respectively) [28]. Each year one million new cases of skin cancer are being diagnosed and study reveals that skin cancer shows higher prevalence in elders [116]. Numerous genes and genetic variations reported by [53], Amos C (2011) [7] and Nah H (2009) have been found to be associated with skin cancer [7, 53, 85].

Genetics of age related metabolic disorders

Type 2 Diabetes mellitus

Type-2 Diabetes mellitus (T2Dm) mostly prevalent in elderly population (age>45) has also been diagnosed in younger population. Elderly T2Dm patients become more vulnerable to other ARDs such as Alzheimer's, cancer, cardiovascular diseases, stroke etc [47]. Lifestyle, eating habits, blood pressure and several other factors affects the possibility of developing T2Dm. Several genes are known to be involved in metabolism of insulin and glucose transport [43, 47]. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is responsible for coding HMG-Box containing transcription factor. HMG-Box has been reported to play an important role in Wnt signaling pathway, which has been found

to be associated with increased susceptibility towards T2Dm [58]. Some polymorphisms in TCF7L2 gene are found to be associated with T2Dm as well as schizophrenia [3]. D. Bodhini (2007) have reported that rs12255372 (G/T) and rs7903146 (C/T) polymorphisms of TCF7L2 are associated with the increased susceptibility towards T2Dm [3, 17].

Sofia (2007) genotyped TCFL2 for three SNPs i.e. rs7901346, rs7901695, rs7901672 by TaqMan method in northern Swedish population and observed their association with T2Dm.

Solute carried family 30, member 8 (SLC30A8) is involved in zinc transport in pancreas. Jing and Sim have conducted meta-analysis study to investigate the association of rs13266634 with T2Dm. The study has proved that C allele variant of SLC30A8 gene is responsible for elevating the risk of T2Dm in Asians and Europeans [62]. Relation of SLC30A8 gene with central obesity has also been investigated in Cuban-Americans [73].

IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1) involved in insulin metabolism, encodes for a protein molecule that act as a substrate for tyrosine kinase, which further activates phosphatidylinositol (PI)-3 kinase and elevates the activity of insulin regulated glucose transporter, GLUT4 [36].

Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 (KCNJ11) is incumbent for coding Kir6.2 potassium channel. Kir6.2 protein and SUR1 both are subunits of potassium channel. Both subunits have been found to be associated with T2DM. Analysis of genomic DNA in Danish population by using PCR-SCCP analysis has pointed out that Kir6.2 amino acid variants can be a risk factor for T2Dm [54]. Examination of genetic variants in promoter and coding region of beta cells ATP- sensitive K- channel gene has validated E23K (rs5219) variant as a risk factor for T2Dm [42, 47].

Obesity

Previous studies have introduced a bulk of genes involved in obesity. Allelic variants of SDC3 gene (rs2282440 and rs2491133) were discovered to be strongly correlated with obesity in Korean population [49]. PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin / kexin type 1) has been found to be involved in obesity with impaired prohormone processing. M. Benzinou et al. (2008) unveiled a genetic variant rs6232 responsible for obesity in European ancestry [14].

It has been found that there is a difference in level of ghrelin (also known as hunger hormone) in young and old obese women. Higher amount of ghrelin has

been found in old obese women than young obese women. This shows that age is an important factor for the functionality of the ghrelin encoded by GHRL gene [99]. Ratio of ghrelin and obestatin has been found to be often higher in obese than in normal weight people [48].

Interrelation among obesity, diabetes and aging

Obesity is responsible for increasing senescence of adipose tissues. Various experiments have been performed on mice to explore the inter-relation among obesity, aging and diabetes wherein genetically modified obese mice have been shown to have high level of ROS and damaged DNA than thin mice. The adipose tissue of obese mice secretes pro-inflammatory cytokines which attracts macrophages. These macrophages attach to adipose tissue tumour necrosis factor and monocyte chemoattractant protein I, which are related with insulin resistance. T. Minamino et al. have reached to an imperative link between obesity and aging. They have proposed that $\rho 53$ molecule is the key molecule and significant link between aging, obesity and diabetes exists. $\rho 53$ disturbs adiponectin and pro-inflammatory cytokines secretion that generates insulin resistance and is a prime mover for diabetes [82].

Genetic susceptibility in age related vision disorders

Diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy (DR) is one of the bourgeois eye diseases among cataract, glaucoma, age-related macular degeneration in older people. It is prevalently present in elder population (age >60) [131]. Blood vessels get swollen, leakage of fluid and sometimes abnormal blood vessels grow on the surface of retina. Patient suffers with the problem of the patch vision loss but gradually the condition can worsen resulting into complete vision loss [115].

Paroxonase gene (PON1) participates in the genesis of diabetic retinopathy. Significant association of polymorphisms in PON1 gene with DR have been identified on the basis on allelic frequencies of polymorphisms rs854560 (Met-Leu 54) and rs662 (Gln-Arg 192). Among these two, rs854560 have showed a higher allelic frequency in the patients [64, 120].

Age related macular degeneration

Macula is centre place and cogent part of the retina where numerous rod and cone cells exists. The functionality of macula get disturbed by two reasons, first various blood vessels grow behind retina in the macula and results into light sensitive cells death and another is the degeneration of these light sensitive cells. Macular degeneration due to blood vessel overgrowth is termed as wet age related macular degeneration (AMD) and degeneration of its cells is termed as dry AMD. Symptoms of wet and dry AMD generally strats at old age that is why called as age related macular degeneration. According to National Eye Institute (NEI), US, 18 % of worldwide population suffering with AMD is above the age of 60 years [118].

AMD, polygenic disease, caused by various genetic variants and environmental factors. The first AMD related genetic variant perceived was Y402H (rs1061170) situated on Complement factor H (CFH) gene [51]. CFH is a member of regulator of complement activation (RCA) gene cluster. Later, J. M. Seddon et al. (2006) has ascertained the strong association of 1277 T-C variant which results into Y402H (rs1061170) in CFH with AMD [101].

Myopia

Myopia is also one of the visual problems for which aging acts as a risk factor. Its prevalence is found in old people above 75 years. In a study carried out on patients of California, it was demonstrated that 7 % patients (45–49 yrs) and 15 % patients (above 75 yrs) suffers with eye power equal to $-1.13D$ or more [46]. Genetic variants such as rs1375144, rs1568657, rs12817488, rs3761218, rs4627791, rs1320448, rs2942168, rs10982256, rs2286492, rs152528, rs769554, rs514636, rs1491942, rs8139900, rs420259, rs2031532, rs34372695, rs3729931, rs10134944, rs11622475, rs914715, rs6599388, rs2244967, rs717615, rs10995190, rs7247513, rs10129255, rs10506410, rs10947055, rs11711441, rs11724635, rs1290914, rs12938916, rs134484, rs148170, rs158889, rs1573891, rs16830,359, rs17259784, rs1916521, rs1982821, rs2047267, rs2102808, rs2207418, rs2609653, rs2953174, rs2989476, rs356219, rs4027132, rs4236016, rs4520040, rs4739466, rs6710823, rs6844851, rs6942328, rs6995588, rs7570682, rs9378249 have been found to be associated with myopia [80].

A few numbers of genetic variants were identified associated with corneal dystrophy. This disease arises due to extra basement membrane material formation

which may acquire mushroom-like structure known as guttae. This disease mostly occurs in aging cornea [15]. The genetic variants rs10490775, rs17089887, rs1708925 and rs613872 have been found to be linked with corneal dystrophy [10, 112].

Genetics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Age also has its effect on the respiratory system. A survey reports that 9–10% of the population of COPD patients belongs to age group of above 40 years in 28 countries [52]. The elastin fibers of air-sacs of lungs become stiffer. The condition of lungs can go worse if the walls of many air-sacs are destroyed, the airways walls become thick, limiting the airflow and making more mucus than usual which can clog them, the signature symptoms of COPD. The environmental reactive oxygen species (ROS) released by tobacco, smoking and enhanced ROS due to aging process leads to DNA damage, kinase activation (MAPK, PI3K), NF κ B activation, oxidation of proteins, reduction of anti-aging molecules, telomere shortening and defect of proteasome. During aging, pulmonary function deteriorates progressively and pulmonary inflammation is increased with structural changes in the lung parenchyma and small airways. Environmental exposure, for example cigarette smoke, may accelerate aging dependent defective lung function [59].

Superoxide dismutase (SOD) encodes for a family of many enzymes which engulfs the harmful tissue damaging reactive oxygen species. A large amount of SOD is present in extracellular space of lung tissues and mutations within this gene have been shown to be associated with pulmonary fibrosis, a common symptom of COPD [41]. J. Sandstrom et al. have found that C to G transversion at 760 position (rs1799895) in the nucleotide sequence causes overproduction of SOD3 [98]. Overproduction of TGF β 1 has also been reported to be responsible for pulmonary fibrosis as it promotes the accumulation of extracellular matrix fluid by the synthesis of pro-collagen and reducing the degradation process [29].

Obstructive sleep apnoea

Obstructive sleep apnoea is sleep disorder and most common type of apnea which occurs due to complete and partial airway collapse. Aging is one of the risk factor for OSA. It has been observed that aged people (age >65) have 2–3 times more chances of having OSP [128]. A case control study conducted in Swedish hospital explored that OSA increases the

chance of cardiovascular disease in middle-aged men [90]. A study conducted on Spanish population revealed that rs12401728 on IGSF8, rs558290 on PRTG, rs11211631 on TRABD2B, rs3114672 on LEOREL1 and rs12274522, rs2687855 ($\rho > 0.05$) are strongly associated with OSA [45].

Inflammatory bowel disease: Crohn's disease

Crohn's Disease (CD) is a form of bowel disease. Abdominal pain, weight loss, diarrhea and fatigue are common symptoms of CD. Inflammation can also develop from mouth to gut but mainly subsides in intestinal region. People aged more than 60 are more susceptible to this disease. It has been observed in a case control study that 10–15% of patients were above 60 years and 25% of hospitalized patients were elderly persons (age >65) [12]. Lower response towards therapies has also been observed in older people. An experimental study by A. Desai et al. proved the weak response of older corhn's disease patients towards anti-TNF therapy [32].

Genetic and environmental factors, both are responsible for stimulating CD. Gene encoding Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) is also known as caspase recruitment domain-containing protein 15 (CARD15) or inflammatory bowel disease protein 1 (IBD1). It also encodes for six leucine-rich repeats (LRRs) which act as receptor for muramyl peptide (a bacterial product). C. Jung et al. have recently examined the genotypes and phenotypes for 53 genetic variants related to CD [63]. After genotyping 798 patients for previously defined 53 genetic variants they identified several SNPs (rs2066844, rs2066845, and rs2066847) located on NOD2 gene significantly associated with CD. Along with these two more novel genetic variants rs2066844 (arg675-to-trp) and rs2066845 (gly881-to-arg) were identified by [57]. GWAS have identified another mutation rs11805303 located on IL23R associated with CD [121]. Several genetic variants of FGFR1OP and ATG16L1 genes have also been found to be associated with CD [79].

Gastric and duodenal ulcer

Physiological changes in the intestinal canal part during aging, intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs] and presence of *Helicobacter pylori* are considered risk factors of gastric as well as duodenal ulcers [44]. Almost 40% old age victim of gastric ulcer have been found to be associated with

NSAIDs and aspirin [92]. Association of genetic variants rs1041981, rs1800683 and rs10306202 ($\rho < 0.05$) with gastric cancer have been reported in Japanese population whereas rs7961894, rs2950390 ($\rho < 0.05$) are found to be associated with duodenal cancer [108, 109].

Gaucher's disease

Gaucher's disease is an autosomal recessive disorder, which is considered most common lysosomal storage disorder. GBA (Glucosidase, Beta Acid) is prevalently involved in causation of Gaucher's. This disease is considered as very rare late onset disease [22, 91]. Genetic variants rs300073, rs944002, rs7317038 have been found to be linked with Gaucher's disease [130].

Hearing loss

Loss of sensations is one of most common signs of old age. Decrease in hearing sensation, generally related with a disease known as Presbycusis, arises due cochlear degeneration problem in aging individual. The problem of hearing loss has large impact on social, functional and mental health of aged individuals [26]. Another age-related genetic disease is usher syndrome. Nearly 1 person in 800 has been reported to be a victim

of usher syndrome [104]. rs1194415, rs1873195, rs4832792, rs6824001 ($\rho < 0.05$) have been found to be associated with usher syndrome in Caucasians [81].

Peyronie's disease

Peyronie's Disease is characterized by the fibrous tissue formation in the penis. Almost 3–9 % population worldwide suffer with this disease [84]. It has been found that 10 % of population (age >40) is victim of this disease, this fact proves its predominant occurrence in aged people [100]. Various genetic variations such as rs11672517 on DUXA gene, rs611744 on EIF3E, rs1687965 on EDPR1, rs2912522 on LOC1005057, rs4730775 on WNT2 gene, rs10809650, rs6519955, rs7524102, rs8124695 have been found to be associated with Peyronie's Disease [34].

Network based analysis of genes involved in age related disorders

The functional enrichment analysis of the genes associated with ARDs was performed using the DAVID Bioinformatics Resource v6.7 [56]. Functional annotation analysis from DAVID revealed their enrichment in cancer related pathways, cell adhesion molecules, type I diabetes mellitus and complement

Table 3

Pathway enrichment of Age-related disorder susceptibility genes obtained from DAVID Bioinformatics Resource v6.71

	<i>p</i> -value	Genes	Bonferroni	Benjamini	FDR
Pathways in cancer	6.07E-09	MMP9, PPARG, FGF10, MMP2, TGFB1, WNT2, CDKN2A, WNT3, CDKN2B, CASP8, RARB, FGF1, MYC, PRKCA, CTBP2, CDK6, DAPK1, CCND1, HIF1A, NCOA4, VEGFA, FGFR2, TRAF1, FGFR1, NFKBIA, CDH1, TCF7L2, KRAS, RAC2, ITGAV, PIK3R1, TRAF3, APC, BMP4, COL4A4, IL6, BMP2, EPAS1, KLK3, MET, SMAD3, RAF1, MAPK10, STAT3, CBLB, CDKN1B, ITGA6, ETS1, LAMA5, NTRK1	9.71E-07	9.71E-07	7.32E-06
Cell adhesion molecules (CAMs)	2.17E-05	HLA-DQB1, SELP, NLGN1, CTLA4, CDH1, HLA-C, NRXN1, CD40, CDH4, HLA-DQA2, ITGAM, HLA-DQA1, SDC3, ITGA6, ITGAV, PVRL2, CD58, CNTNAP2, VCAN, CD6, CD226, NEGR1, HLA-DRA	0.003473	0.001738	0.026249
Type I diabetes mellitus	4.01E-05	HLA-DQB1, TNF, PTPRN2, IGF2, HLA-C, HLA-DQA2, HLA-DQA1, INS, IL1B, IL12B, LTA, IL1A, HLA-DRA	0.006396	0.002137	0.048414
Bladder cancer	0.001013	CCND1, CDKN2A, KRAS, MMP9, VEGFA, RAF1, CDH1, MYC, MMP2, DAPK1	0.149686	0.039727	1.216249
Allograft rejection	0.0015	HLA-DQB1, TNF, HLA-C, IL12B, CD40, HLA-DQA2, HLA-DQA1, IL10, HLA-DRA	0.213492	0.046895	1.796056
Thyroid cancer	0.001774	CCND1, KRAS, NCOA4, NTRK1, PPARG, CDH1, MYC, TCF7L2	0.247328	0.046251	2.121413
Asthma	0.001774	HLA-DQB1, TNF, IL13, CD40, HLA-DQA2, HLA-DQA1, IL10, HLA-DRA	0.247328	0.046251	2.121413

Table 3. Continuation

	<i>p</i> -value	Genes	Bonferroni	Benjamini	FDR
Small cell lung cancer	0.002155	COL4A4, TRAF1, NFKBIA, CDK6, CCND1, CDKN1B, ITGA6, CDKN2B, LAMA5, ITGAV, RARB, MYC, PIK3R1, TRAF3	0.291911	0.048116	2.571408
Chronic myeloid leukemia	0.002372	CTBP2, RAF1, SMAD3, NFKBIA, CDK6, TGFB1, CBLB, CCND1, CDKN1B, KRAS, CDKN2A, MYC, PIK3R1	0.316101	0.046383	2.826645
Graft-versus-host disease	0.002582	HLA-DQB1, IL6, TNF, IL1B, HLA-C, HLA-DQA2, HLA-DQA1, IL1A, HLA-DRA	0.338797	0.044926	3.073839
Complement and coagulation cascades	0.00367	KNG1, CR1, A2M, F10, CR2, F5, C3, CFB, FGB, CFH, C2, PROC	0.444727	0.057133	4.342632
Maturity onset diabetes of the young	0.003898	HHEX, HNF1B, HNF1A, BHLHA15, INS, SLC2A2, IGF2, NR5A2	0.464687	0.055226	4.606544
Autoimmune thyroid disease	0.004177	HLA-DQB1, TG, CTLA4, HLA-C, CD40, TSHR, HLA-DQA2, HLA-DQA1, IL10, HLA-DRA	0.488176	0.054286	4.929038
NOD-like receptor signaling pathway	0.005064	CASP5, NOD2, IL6, CARD9, TNF, IL18, CASP8, NFKBIA, IL1B, MAPK10, TNFAIP3	0.556139	0.060568	5.945754
Pancreatic cancer	0.005133	CCND1, CDKN2A, KRAS, RAC2, VEGFA, SMAD3, RAF1, CDK6, MAPK10, STAT3, TGFB1, PIK3R1	0.561043	0.057115	6.024573
Hematopoietic cell lineage	0.007427	CR1, IL6, CR2, IL2RA, TNF, MME, IL7R, ITGAM, ITGA6, CD33, IL1B, IL1A, HLA-DRA	0.696639	0.076442	8.60876
Melanogenesis	0.009047	PRKCA, TYRP1, ADCY2, ADCY8, RAF1, TCF7L2, WNT2, TYR, WNT3, KRAS, MC1R, GNAS, ASIP, CALM1	0.766393	0.086875	10.39322
Gap junction	0.009728	PRKCA, ADCY2, DRD2, ADCY8, RAF1, PRKG2, ITPR3, GRM5, KRAS, MC1R, GNAS, MAP2K5, HTR2A	0.790739	0.087904	11.13438
Toll-like receptor signaling pathway	0.010652	IL6, TNF, TLR1, NFKBIA, TLR4, CD40, MAPK10, TLR6, IRF5, CASP8, IL1B, IL12B, PIK3R1, TRAF3	0.819749	0.090799	12.12962
Neurotrophin signaling pathway	0.011056	NFKBIA, RAF1, MAPK10, NTRK3, MAGED1, YWHAG, BDNF, KRAS, PSEN1, NTRK1, MAP3K1, RAPIA, SH2B1, PIK3R1, CALM1, MAP2K5	0.831161	0.089373	12.56227
Viral myocarditis	0.01314	HLA-DQB1, CCND1, RAC2, CASP8, HLA-C, MYH13, CD40, HLA-DQA2, MYH7B, HLA-DQA1, HLA-DRA	0.87952	0.100408	14.76098
Melanoma	0.01314	FGFR1, CCND1, CDKN2A, KRAS, MET, RAF1, FGF10, CDK6, CDH1, FGF1, PIK3R1	0.87952	0.100408	14.76098
Cytokine-cytokine receptor interaction	0.013879	TNF, IL18, LEPR, GDF5, IL13, IL7R, IL10, TGFB1, TNFRSF1A, CCL21, IL1RAP, IL1B, IL1A, LTA, GHR, IL6, BMP2, IL18RAP, IL23R, TNFSF4, IL2RA, MET, CD40, CCR6, CX3CR1, VEGFA, IL12B	0.893127	0.101009	15.52844
Colorectal cancer	0.01605	CCND1, KRAS, RAC2, MET, SMAD3, RAF1, MAPK10, MYC, TCF7L2, TGFB1, PIK3R1, APC	0.924887	0.111011	17.74685
MAPK signaling pathway	0.017368	FGFR2, FGFR1, TNF, MRAS, FGF10, CACNB2, TGFB1, TNFRSF1A, BDNF, KRAS, RASGRP3, RAC2, PLA2G12A, MAP3K1, MAPT, IL1B, FGF1, MYC, IL1A, MAP2K5, PRKCA, RAF1, MAPK10, CDC25B, NTRK1, RAPIA, PLA2G6	0.939391	0.114748	19.06794
ABC transporters	0.019284	ABCA7, ABCC4, ABCA2, ABCA1, ABCC2, ABCA4, ABCA13, ABCG2	0.955648	0.121744	20.95306
Nucleotide excision repair	0.019284	POLD3, XPA, ERCC6, XPC, CUL4A, DDB1, GTF2H4, ERCC2	0.955648	0.121744	20.95306
GnRH signaling pathway	0.020025	PRKCA, ADCY2, ADCY8, RAF1, MAPK10, ITPR3, MMP2, KRAS, PLA2G12A, MAP3K1, PLA2G6, GNAS, CALM1	0.960701	0.121432	21.67128

Table 3. Completion

	<i>p</i> -value	Genes	Bonferroni	Benjamini	FDR
Prostate cancer	0.023848	FGFR2, FGFR1, KLK3, RAF1, NFKBIA, IGF2, CREB5, TCF7L2, CCND1, KRAS, CDKN1B, INS, PIK3R1	0.978973	0.138032	25.28237
Fc epsilon RI signaling pathway	0.024254	PRKCA, TNF, KRAS, RAC2, PLA2G12A, PLA2G6, RAF1, IL13, MAPK10, VAV2, PIK3R1	0.980325	0.135407	25.65615
Type II diabetes mellitus	0.026935	TNF, INS, SLC2A2, IGF2, MAPK10, KCNJ11, INSR, ADIPOQ, PIK3R1	0.987333	0.144464	28.08622
Long-term depression	0.028728	PRKCA, CRHR1, GRM5, KRAS, PLA2G12A, PLA2G6, RAF1, GNAS, PRKG2, ITPR3	0.990569	0.148553	29.66935
Renal cell carcinoma	0.031205	HIF1A, KRAS, EPAS1, ETS1, MET, VEGFA, RAF1, RAPIA, TGFB1, PIK3R1	0.993732	0.155557	31.80504
Intestinal immune network for IgA production	0.033051	HLA-DQB1, IL6, CD40, HLA-DQA2, HLA-DQA1, IL10, TGFB1, HLA-DRA	0.995381	0.159256	33.35772
Endometrial cancer	0.043854	CCND1, KRAS, RAF1, CDH1, MYC, TCF7L2, PIK3R1, APC	0.999235	0.200864	41.81222
Vascular smooth muscle contraction	0.049652	PRKCA, ADCY2, ACTA2, ADCY8, RAF1, PRKCH, ITPR3, CYP4A11, AGTR1, PLA2G12A, PLA2G6, GNAS, CALM1	0.999711	0.218795	45.93235
Cell cycle	0.051495	ANAPC4, SMAD3, CHEK1, CDK6, ZBTB17, ATM, TGFB1, CDC25B, YWHAG, CCND1, CDKN2A, CDKN1B, CDKN2B, MYC	0.999788	0.220257	47.18507
Non-small cell lung cancer	0.05219	PRKCA, CCND1, CDKN2A, KRAS, RAF1, CDK6, RARB, PIK3R1	0.999811	0.217324	47.65086
Long-term potentiation	0.063713	PRKCA, GRM5, KRAS, ADCY8, GRIN1, RAF1, RAPIA, ITPR3, CALM1	0.999973	0.253673	54.83861
Jak-STAT signaling pathway	0.064608	IL6, IL23R, IL2RA, LEPR, IL13, IL7R, IL10, STAT3, TYK2, CBLB, STAT4, CCND1, IL12B, MYC, PIK3R1, GHR	0.999977	0.250854	55.35734
Dorso-ventral axis formation	0.069641	NOTCH2, FMN2, KRAS, ETS1, NOTCH4	0.99999	0.262091	58.17269
Renin-angiotensin system	0.088435	AGTR1, ACE, AGT, MME	1	0.316047	67.3081
Calcium signaling pathway	0.089685	PRKCA, ADCY2, ERBB4, ADCY8, GRIN1, ITPR3, GRM5, ATP2B1, AGTR1, PLCE1, ADRB2, ATP2B4, RYR2, NOS3, GNAS, CALM1, HTR2A	1	0.313301	67.84536
Progesterone-mediated oocyte maturation	0.092348	PGR, ADCY2, KRAS, ADCY8, INS, ANAPC4, RAF1, IGF2, MAPK10, PIK3R1, CDC25B	1	0.314854	68.96281
Wnt signaling pathway	0.095356	PRKCA, CTBP2, SMAD3, MAPK10, TCF7L2, WNT2, CCND1, WNT3, RAC2, PSEN1, LRP6, RUVBL1, MYC, APC, LRP5	1	0.317346	70.18236
TGF-beta signaling pathway	0.097594	BMP4, BMP2, TNF, CDKN2B, SMAD7, GDF5, SMAD3, MYC, TGFB1, BMP6	1	0.317578	71.06113
ErbB signaling pathway	0.097594	PRKCA, CBLB, CDKN1B, KRAS, ERBB4, RAF1, MAPK10, NRG1, MYC, PIK3R1	1	0.317578	71.06113
Apoptosis	0.097594	TNFRSF1A, TNF, NTRK1, IL1RAP, CASP8, NFKBIA, IL1B, ATM, PIK3R1, IL1A	1	0.317578	71.06113
VEGF signaling pathway	0.099999	PRKCA, KRAS, RAC2, PLA2G12A, VEGFA, PLA2G6, RAF1, NOS3, PIK3R1	1	0.318273	71.97873

The table summarizes the number of genes involved in various biological pathways, according to KEGG bioinformatics resource. 323 genes, of the total 955 genes in dbAARD, are categorized under 13 different pathways which have a *p*-value less than 0.05. Count indicates the exact number of genes involved in a particular pathway and various statistical values are provided in the table. *p*-value here refers to the modified Fisher Exact *p*-value (EASE score); smaller the score, more enriched classification

and coagulation cascades. The enriched pathways are summarized in (tabl. 3).

Functional interaction of genes associated with age-related disorders was assessed using the STRING v.9.1 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Gene/Proteins) and Gephi 0-8-2 [11, 107]. A highly connected network of all genes associated with age-related disorders was generated by Gephi 0-8-2 (fig.2).

Pathway based network approach suggested that INS, IL6, VEGFA, ESR1, TGFB1 and CALM1

showed high connectivity and contributed significantly in ARD-related pathways (fig.3).

Conclusion

In summary, there are environmental, social, nutritional and genetic factors responsible for aging phenomenon. After a thorough literature survey we have highlighted genetic links between several ARDs. A total of 6 genes (INS, IL-6, TGFB1, VEGFA, ESR1, and CALM1) have been found to form high connectivity hubs in network indicating significant role in ARDs. Numerous common gene and genetic

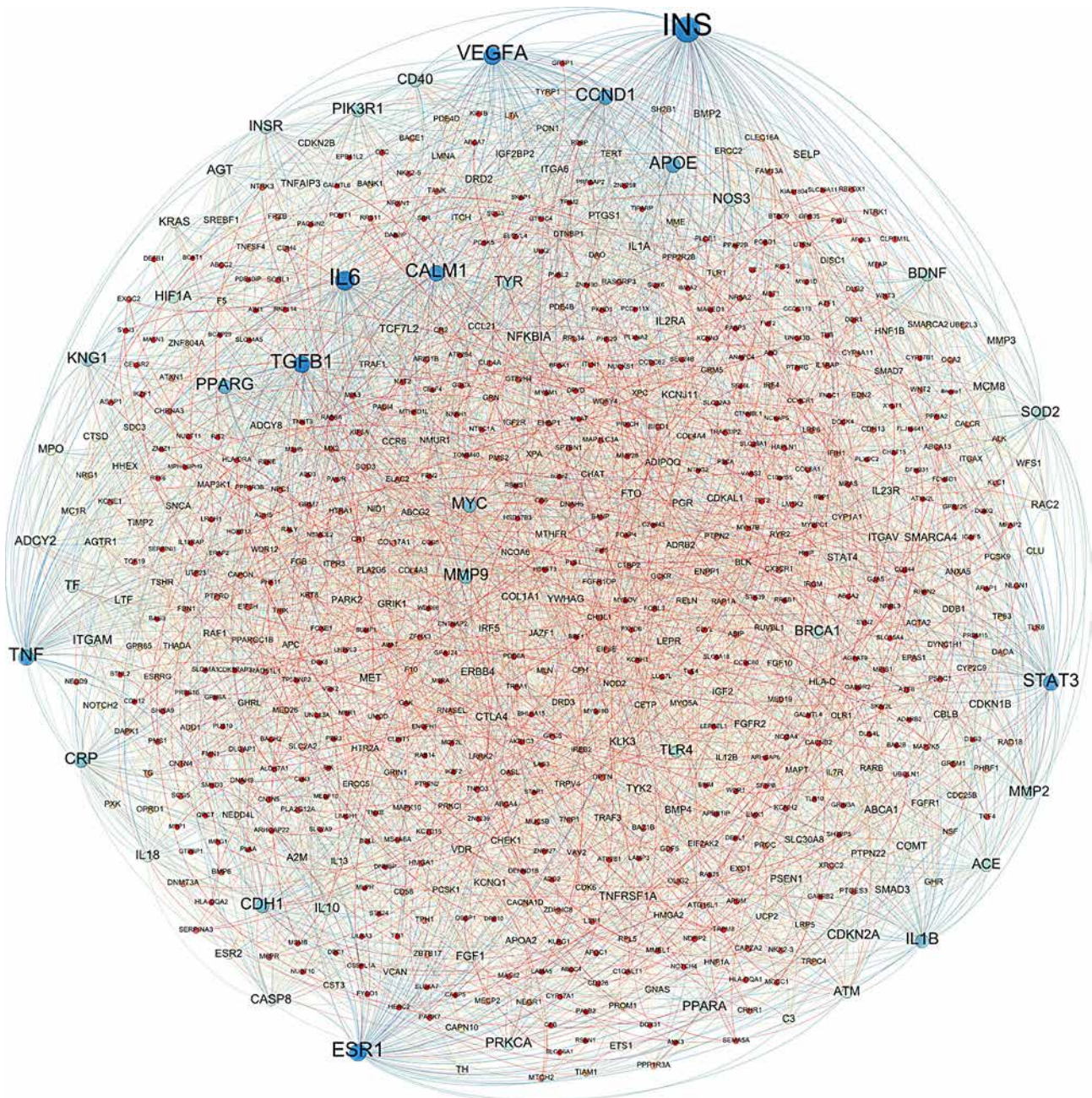


Fig. 2. Pathway-based network of genes associated with ARDs lines indicate functional interactions (image generated with Gephi 0-8-2)

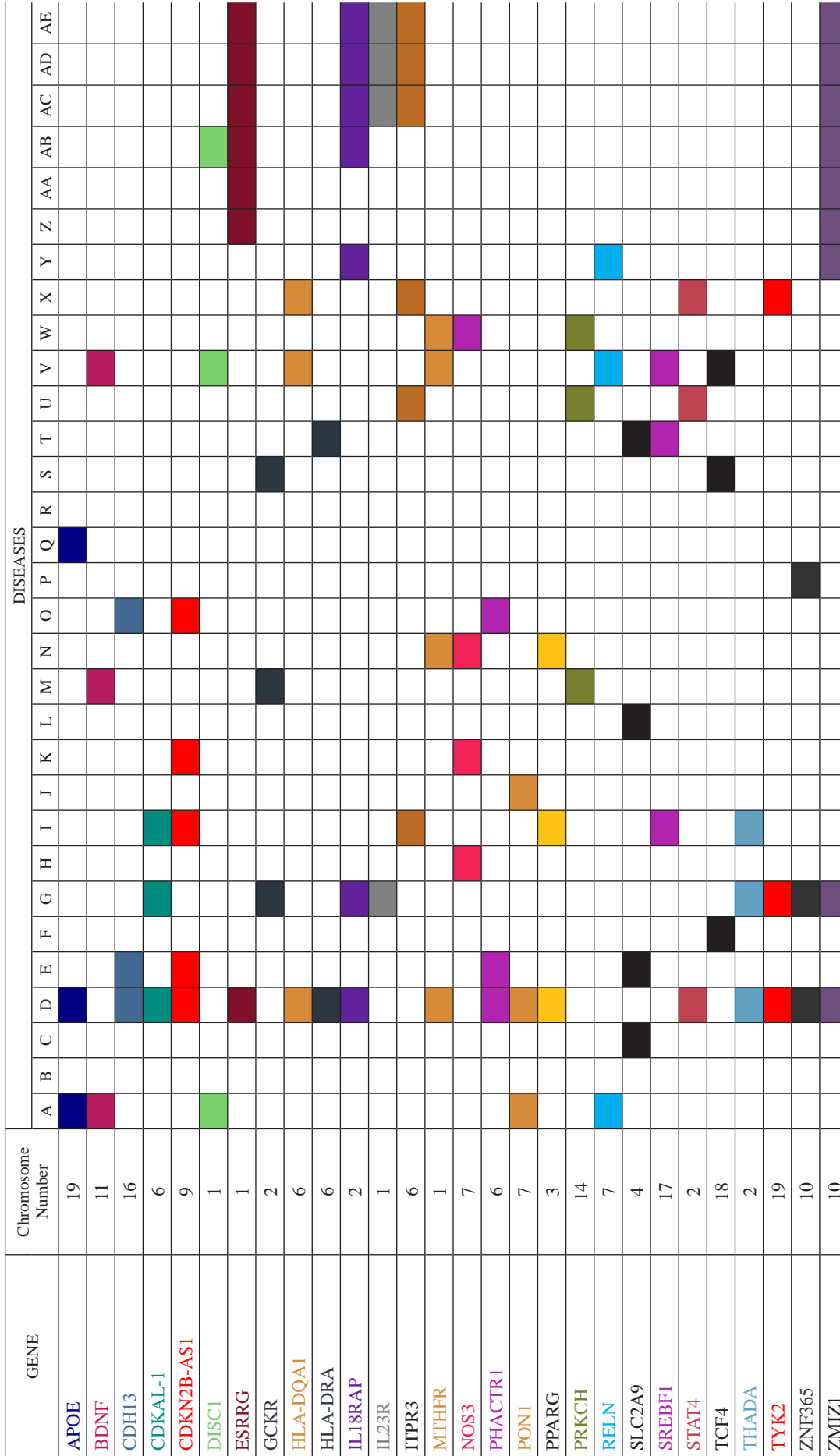


Fig. 3. Mosaic chart: This chart represents the presence of common genes in the three or more ARDs

A: Alzheimer's disease; B: Age related Macular disorder; C: Arthritis; D: Cancer; E: Coronary Artery Disease; F: Corneal Dystrophy; G: Crohn's Disease; H: Dementia; I: Diabetes Mellitus; J: Diabetic Retinopathy; K: Glaucoma; L: Gout; M: Huntington's Disease; N: Hyperlipidemia; O: Myocardial Infarction; P: Myopia; Q: Obesity; R: Osteoporosis; S: Paget's Disease; T: Parkinson's disease; U: Rheumatoid Arthritis; V: Schizophrenia; W: Stroke; X: Systemic Lupus Erythematosus; Y: Multiple Sclerosis; Z: Cardiac hypertrophy; AA: MRI-Defined brain infarcts; AB: ALS; AC: Graves disease; AD: Cardiomyopathy; AE: Psoriatic Arthritis

variations have been found to be involved in breast-ovarian; breast-colorectal; prostate-colorectal and obesity-colorectal cancers. Further analysis of these genes indicated their crucial participation in metabolic pathways associated with ARDs.

INS was not only found to be responsible for type 2 diabetes mellitus but plays a critical role in Parkinson's and hepatitis. IL6 has been found to play significant role in hematopoietic cell lineage, rheumatoid arthritis, JAK-STAT signalling pathway, non-alcoholic fatty liver disease, HIF-1 signalling pathway, PI3K — Akt signalling pathway, cytosolic DNA signalling pathway, inflammatory bowel disease and INF signalling pathway. TGFB1 has been found to be involved in MAPK signalling pathway, FOXO signalling pathway, TGF- β signalling pathway, and osteoclast differentiation. IL6 and TGFB1 both are believed to participate in intestinal immune network for IgA production and cytokine-cytokine receptor interaction. VEGFA imparts crucial role in Ras signalling pathway, Rap1 signalling pathway, pathways involved in cancer. ESR1 has been observed to be involved in estrogen signalling pathway, prolactin signalling pathways, thyroid hormone signalling pathway, calcium reabsorption, and proteoglycan in cancers. CALM1, plays an important role in Ras signalling pathway, Rap1 signalling pathway, calcium signalling pathway and phosphatidylinositol signalling pathway, has been found during our bioinformatics investigation.

Unravelling the mechanism of how genotype influences the phenotype by further experimental investigation is imperative for holistic understanding of ARDs causation.

Author's contributions

IS collected and analyzed data. NT performed statistical analysis. YH conceived, designed and coordinated the study. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Albagha O.M., Visconti M.R., Alonso N. et al.* Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. P. 520–524.
2. *Albagha O.M., Wani S.E., Visconti M.R. et al.* Genetic Determinants of Paget's Disease (GDPD) Consortium // *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43. P. 685–689.
3. *Alkelai A., Greenbaum L., Lupoli S. et al.* Association of the type 2 diabetes mellitus susceptibility gene, TCF7L2, with schizophrenia in an Arab-Israeli family sample // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. e29228.
4. *Amberger J., Bocchini C.A., Scott A.F.* McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®) // *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 37. P. D793–D796.
5. *American Heart Association, Statistical Fact Sheet.* http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319831.pdf // 2013. Last accessed July 2014.
6. *Alzheimer's disease facts And figures.* 2012. http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf.
7. *Amos C.I., Wang L.E., Lee J.E. et al.* Genome-wide association study identifies novel loci predisposing to cutaneous melanoma // *Hum. Molec. Genet.* 2011. doi: 10.1093/hmg/ddr415. Epub 2011 Sep 17.
8. *Anne Looker. Rockville.* Report of the Surgeon General's Workshop on Osteoporosis and Bone Health // 2002. NBK44686.
9. *Balemans W., Ebeling M., Patel N. et al.* Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST) // *Hum. Molec. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 537–543.
10. *Baratz K.H., Tosakulwong N., Ryu E. et al.* E2–2 protein and Fuchs's corneal dystrophy // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363(11). P. 1016–1024.
11. *Bastian M., Heymann S., Jacomy M.* ForceAtlas2, a Continuous Graph Layout Algorithm for Handy Network Visualization Designed for the Gephi Software // *AAAI Publications, Third International AAAI Conference on Weblogs and Social Media.* 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0098679.
12. *Beltran B.* Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers // *Wld J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. P. 2734–2739.
13. *Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S. et al.* Polymorphisms in apolipoprotein B and risk of ischemic stroke // *J. clin. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3611–3617.
14. *Benzinou M., Creemers J.W., Choquet H. et al.* Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 943–948.
15. *Bergmanson J.P. G., Sheldon T.M., Goosey J.D.* Fuchs' Endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease // *Ophthalm. Physiological Optics.* 2002. 210–222. doi: 10.1046/j.1475–1313.1999.00408.x.
16. *Blanco J.A.G., Toste I.S., Alvarez R.F. et al.* Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer // *Age Aging.* 2008. Vol. 37. P. 715–718.
17. *Bodhini D., Radha V., Dhar M., Narayani N. et al.* The rs1225372 (G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians // *Metabolism.* 2007. Vol. 56. P. 1174–1178.
18. *Boyle A.J., Hwang J., Ye J. et al.* The effects of aging on apoptosis following myocardial infarction // *Cardiovasc. Ther.* 2013. Vol. 31. P. e102–10.
19. *Bradna P.* Gout and diabetes // *Vnitr Lek.* 2006. Vol. 52. P. 488–492.
20. *Cacabelos R., Martinez R., Fernandez-Novoa L. et al.* Genomics of Dementia: APOE- and CYP2D6-Related Pharmacogenetics // *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2012 Article ID 518901.
21. *Castilla L.H., Couch F.J., Erdos M.R. et al.* Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. P. 387–391.
22. *Chauhan V., Kumar R.V., Mahesh D.M. et al.* Adult type 3 Gaucher disease as manifestation of R463C/Rec Nci I mutation: first reported case in the world literature // *J. Ass. Physic. India.* 2013. Vol. 61. P. 346–348.
23. *Chen R., Davydov E.V., Sirota M. et al.* Non-synonymous and synonymous coding SNPs show similar likelihood and effect size of human disease association // *PLoS ONE.* 2010 5, e13574. doi:10.1371/journal.pone.0013574.
24. *Cheng Y.J., Hootman J.M., Murphy L.B. et al.* Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation — United States // *MMWR.* 2007–2009. Vol. 59. P. 1261–1265.
25. *Christopher C.* Impact of aging on the biology of breast cancer // *Critical Rev. Oncol. Hematol.* 2008. Vol. 66. P. 65–74.

26. Ciorba A., Bianchini C., Pelucchi S. et al. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults // *Clin. Interv. Aging*. 2012. Vol. 7. P. 159–163.
27. Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C. et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2518–2528.
28. Coburn M.C., Wanebo H.J. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer // *Amer. J. Surg.* 1995. Vol. 170. P. 471–475.
29. Coker R.K., Laurent G.J., Jeffery P.K. et al. Localisation of transforming growth factor beta1 and beta3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung // *Thorax*. 2001. Vol. 56. P. 549–556.
30. De Magalhaes J.P., Budovsky A., Lehmann G. et al. The human aging genomic resources: online databases and tools for biogerontologists // *Aging Cell*. 2009. Vol. 8. P. 65–72.
31. Department of Economic and Social Affairs Population Division, United Nations: New York, 2001. World Population Aging. 1950–2050. http://www.un.org/esa/population/publications/worldaging19502050/pdf/preface_web.pdf. Last accessed-July 2014.
32. Desai A., Zator Z.A., de Silva P. et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. P. 309–315.
33. Desnick R.J., Gelb B.D., Shi G.P. et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency // *Sci.* 1996. Vol. 273. P. 1236–1238.
34. Dolmans G.H., Werker P.M., de Jong I.J. et al. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease // *J. Sex Med.* 2012. Vol. 9(5). 1430–1434.
35. Doring A., Gieger C., Mehta D. et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 430–436.
36. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 2392–2397.
37. Farer L.A., Conneally P.M. A genetic model for age at onset in Huntington disease // *Amer. J. Hum. Genet.* 1985. Vol. 37. P. 350–357.
38. Federico A., Cardaioli E., Pozzo P.D. et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration // *J. Neurol. Sci.* 2012. P. 12285.
39. Fortney K., Wuttke D., Morgen E.K. et al. Longevity Variant Database: genetic variants implicated in human longevity // SENS6 Conference. 2002. http://www.un.org/esa/population/publications/worldaging19502050/pdf/preface_web.pdf Last accessed July 2014.
40. Frattini A., Orchard P.J., Sobacchi C. et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. P. 343–346.
41. Gao F., Kinnula V.L., Myllärniemi M. et al. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis // *Antioxid Redox Signal*. 2008. Vol. 10. P. 343–354.
42. Gloyn A.L., Hashim Y., Ashcroft S.J. et al. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53) // *Diabet Med.* 2001. Vol. 18. P. 206–212.
43. Gong Y., Slee R.B., Fukui N. et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell*. 2001. Vol. 107. P. 513–523.
44. Greenwald D.A. Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid-related disease // *Amer. J. Med.* 2004. Vol. 117. P. 8S–13S.
45. Grilo A., Ruiz-Granados E.S., Moreno-Rey C. et al. Genetic analysis of candidate SNPs for metabolic syndrome in obstructive sleep apnea (OSA) // *Gene*. 2013. Vol. 521. P. 150–154.
46. Grosvenor T. Memorial Lecture: Twenty years of NZOVRF-supported scientific inquiry // *Clin. exp. Optom.* 2005. Vol. 88. P. 415–419.
47. Gunasekaran U., Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell // *Aging*. 2011. Vol. 3. P. 565–575.
48. Guo Z.F., Zheng X., Qin Y.W. et al. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity // *Clin. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1875–1880.
49. Ha E., Kim M.J., Choi B.K. et al. Positive association of obesity with single nucleotide polymorphisms of syndecan 3 in the Korean population // *J. clin. Endocr. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 5095–5099.
50. Haagerup A., Hertz J.M., Christensen M.F. et al. Cathepsin K gene mutations and 1q21 haplotypes in patients with pycnodysostosis in an outbred population // *Europ. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 8. P. 431–436.
51. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V. et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2005 USA 102. P. 7227–7232.
52. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // *Europ. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 523–532.
53. Han J., Qureshi A.A., Nan H. et al. A germline variant in the interferon regulatory factor 4 gene as a novel skin cancer risk locus // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. P. 1533–1539.
54. Hansen L., Echwald S.M., Hansen T. et al. Amino acid polymorphisms in the ATP-regulatable inward rectifier Kir6.2 and their relationships to glucose- and tolbutamide-induced insulin secretion, the insulin sensitivity index, and NIDDM // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. P. 508–512.
55. Ho N., Punturieri A., Wilkin D. et al. Mutations of CTSK result in pycnodysostosis via a reduction in cathepsin K protein // *J. Bone Miner. Res.* 1999. Vol. 14. P. 1649–1653.
56. Huang da W., Sherman B.T., Lempicki R.A. et al. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources // *S. Nat. Protoc.* 2009. Vol. 4. P. 44–57.
57. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*. 2001. Vol. 411. P. 599–603.
58. Ip W., Chiang Y.T.A., Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective // *Cell & Biosci.* 2012. Vol. 2. P. 28.
59. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging // *Chest*. 2009. Vol. 135. P. 173–180.
60. Jaenisch R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33. P. 245–254.
61. Jelakovi B., Laganovi M., Kuzmani D. Lipoprotein (a) — a mysterious factor in atherogenesis // *Lijec Vjesn.* 2002. Vol. 124. P. 366–371.
62. Jing Y.L., Sun Q.M., Bi Y. et al. SLC30A8 polymorphism and type 2 diabetes risk: evidence from 27 study groups // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 21(6). P. 398–405.
63. Jung C., Colombel J.F., Lemann M. et al. Genotype/phenotype analyses for 53 Crohn's disease associated genetic polymorphisms // *PLoS ONE* 2002. Vol. 7, e52223.
64. Kao Y.L., Donaghue K., Chan A. et al. A variant of para-oxonase (PON1) gene is associated with diabetic retinopathy in IDDM // *J. clin. Endocr. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2589–2592.
65. Kemlink D., Plazzi G. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13 // *Neurogenetics*. 2008. Vol. 9. P. 75–82.
66. Kemlink D., Polo O., Frauscher B. et al. Replication of restless legs syndrome loci in three European populations // *J. med. Genet.* 2009. Vol. 46. P. 315–318.
67. Kornak U., Schulz A., Friedrich W. et al. Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H (+)-ATPase cause infantile malignant osteoporosis // *Hum. Molec. Genet.* 2000. Vol. 9. P. 2059–2063.
68. Kronenberg F., Steinmetz A., Kostner G.M. et al. Lipoprotein(a) in health and disease // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2000. Vol. 33. P. 495–543.

69. Kulkarni S., O'Farrell I., Erasi M. et al. Stress and hypertension // *Wld med. J.* 1998. Vol. 97. P. 34–38.
70. Lakatta E.G. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons // *Heart Fail. Rev.* 2002. Vol. 7(1). P. 29–49.
71. Lee B., Thirunavukkarasu K., Zhou L. et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 307–310.
72. Lindahl K., Barnes A.M., Fratzl-Zelman N. et al. COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfect // *Hum. Mutat.* 2011. Vol. 32. P. 598–609. 10.1002/humu.21475.
73. Liuzzi J.P., Masmouei H., Zarini G.G., Huffman F.G. Association of the Slc30a8 rs13266634 polymorphism with type 2 diabetes and central obesity in a Cuban-American population // *FASEB J.* 2009. Vol. 23. LB517.
74. Loughlin J., Dowling B., Chapman K. et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2004. 101(26). P. 9757–9762.
75. Lunenfeld B. The aging male: demographics and challenges // *Wld J. Urol.* 2011. Vol. 20. P. 11–16.
76. Mahdi K.M., Nassiri M.R., Nasiri K. Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14. P. 3403–3409.
77. Malloy P.J., Eccleshall T.R., Gross C. et al. Hereditary vitamin D resistant rickets caused by a novel mutation in the vitamin D receptor that results in decreased affinity for hormone and cellular hyporesponsiveness // *J. clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 297–304.
78. Matsuo H., Takada T., Ichida K. et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population // *Sci. Transl. Med.* 2009 1, 5ra11.
79. McGovern D.P., Jones M.R., Taylor K.D. et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease // *Hum. Molec. Genet.* 2010. Vol. 19. P. 3468–3476.
80. Meng W., Butterworth J., Bradley D.T. et al. A genome-wide association study provides evidence for association of chromosome 8p23 (MYP10) and 10q21.1 (MYP15) with high myopia in the French Population // *Investigative Ophthalmol. Visual Sci.* 2012. Vol. 53. P. 7983–7988.
81. Mikacenic C., Reiner A.P., Holden T.D. et al. Variation in the TLR10/TLR1/TLR6 locus is the major genetic determinant of inter-individual difference in TLR1/2-mediated responses // *Genes Immunol.* 2013. Vol. 14. P. 52–57.
82. Minamino T., Orimo M., Shimizu I. et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. P. 1082–1087.
83. Morganti S., Ceda G.P., Sacconi M. et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression // *J. Endocr. Investigation.* 2009. Vol. 28. P. 101–104.
84. Mulhall J.P., Creech S.D., Boorjian S.A. et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening // *J. Urol.* 2004. Vol. 171(6 Pt 1). P. 2350–2353.
85. Nan H., Kraft P., Qureshi A.A. et al. Genome-wide association study of tanning phenotype in a population of European ancestry // *J. Invest Dermatol.* 2009. Vol. 129. P. 2250–2257.
86. Nawrot T.S., Perez L., Künzli N. et al. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment // *Lancet.* 2009. Vol. 377. P. 732–740.
87. Ott I., Malcouvier V., Schomig A. et al. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor-1 by thrombolysis in acute myocardial infarction // *Circulation.* 2002. Vol. 105(3). P. 279–281.
88. Palmer T.M., Nordestgaard B.G., Benn M. et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts // *Brit. med. J.* 2013. Vol. 347, f4262.
89. Parsa A., Brown E., Weir M.R. et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure // *Kidney Int.* 2012. Vol. 502. P. 7.
90. Peker Y., Hedner J., Norum J. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up // *Amer. J. Resp. Critical Care Med.* 2002. Vol. 166. P. 159–165.
91. Pfliegler G., Kovács E., Kovács G. et al. Adult-onset rare diseases // *Orv. Hetil.* 2014. Vol. 155(9). P. 334–340.
92. Pilotto A. Aging and upper gastrointestinal disorders // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 18. P. 73–81.
93. Rajawat Y.S., Bossis I. Autophagy in aging and in neurodegenerative disorders // *Hormones (Athens).* 2008. Vol. 7(1). P. 46–61.
94. Ralston S.H., de Crombrugge B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis // *Genes Dev.* 2005. Vol. 20. P. 2492–2506.
95. Rodriguez-Antona C., Ingelman-Sundberg M. et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer // *Oncogene.* 2006. Vol. 25. P. 1679–1691.
96. Rothdach A.J., Trenkwalder C., Habersack J. et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly // *Neurology.* 2006. Vol. 54. P. 1064–1068.
97. Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging // *Cell.* 2011. Vol. 146(5). P. 682–695.
98. Sandstrom J., Nilsson P., Karlsson K. et al. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain // *J. biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 19163–19166.
99. Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Aging influences the level and functions of fasting plasma ghrelin levels: the POWIRS-Study // *Regul. Pept.* 2007. Vol. 139(1–3). P. 65–71.
100. Schwarzer U., Sommer F., Klotz T. et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey // *BJU Int.* 2007. Vol. 88. P. 727–730.
101. Seddon J.M., George S., Rosner B. et al. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration // *Hum. Hered.* 2006. Vol. 61. P. 157–165.
102. Seton M. Paget disease of bone: diagnosis and drug therapy // *Cleve Clin. J. Med.* 2013. Vol. 80. P. 721.
103. Seton M. Paget's disease: epidemiology and pathophysiology // *Curr. Osteoporos Rep.* 2008. Vol. 6. P. 125–129.
104. Siemens J., Kazmierczak P., Reynolds A. et al. The Usher syndrome proteins cadherin 23 and harmonin form a complex by means of PDZ-domain interactions // *PNAS.* 2002. Vol. 99. P. 23.
105. Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V. et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia // *Amer. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 71. P. 877–892.
106. Styrkarsdottir U., Cazier J.B., Kong A. et al. 2003 The effects of clomipramine and desmethylclomipramine on the in vitro uptake of radiolabelled 5-HT and noradrenaline into rat brain cortical slices // *PLoS biology.* 2003. Vol. 1. E69.
107. Szklarczyk D., Franceschini A., Kuhn M. et al. The STRING database in 2011: functional interaction networks of proteins globally integrated and scored // *Nucleic Acids Res.* 2011. Vol. 39. P. D561–568.
108. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility // *PLoS One* 2013. Vol. 8, e63698.
109. Tanikawa C., Urabe Y., Matsuo K. et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population // *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. P. 430–434, S1–2.
110. Tanzi R.E., Finch C.E. Genetics of aging // *Sci.* 1997. Vol. 278. P. 407–411.

111. Tarjanyi O., Boldizsar F., Nemeth P. et al. Age-related changes in arthritis susceptibility and severity in a murine model of rheumatoid arthritis // *Immun. Aging*. 2009. Vol. 6. P. 8.
112. Thalamuthu A., Khor C.C., Venkataraman D. et al. Twenty years of NZOVRF-supported scientific inquiry // *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2011. Vol. 52. P. 5573–5578.
113. Theis K.A., Helmick C.G., Hootman J.M. et al. Arthritis burden and impact are greater among U.S. women than men: intervention opportunities // *J. Women's Hlth*. 2007. Vol. 16. P. 441–453.
114. Thomas P.C., Jones R.B. The effects of clomipramine and desmethylclomipramine on the in vitro uptake of radiolabelled 5-HT and noradrenaline into rat brain cortical slices // *J. Pharm. Pharmacol*. 1977. Vol. 29. P. 562–563.
115. *Todas las edades*. Available on: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.html> // 2010.
116. Torres S.M., Berwick M. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer // *Textbook of Aging Skin*. 2010. P. 579–586.
117. *Trends in Aging — United States and worldwide* // *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep*. 2003. Vol. 52(6). P. 101–104, 106.
118. *U. S. Age-Specific Prevalence Rates for AMD by Age and Race/Ethnicity* // 2006. Available from <http://www.nei.nih.gov/eye-data/amd.asp#1>. Last accessed November 2013.
119. Vijg J., Campisi J. Puzzles, promises and a cure for aging // *Nature*. 2008. Vol. 454. P. 1065–1071.
120. Wang J., Yang M.M., Rong S.S. et al. Association of paraoxonase gene polymorphisms with diabetic nephropathy and retinopathy // *Molec. Med. Rep*. 2013. Vol. 8(6). 1845–1851.
121. *Wellcome Trust Case Control Consortium*, Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // *Nature*. 2007. Vol. 447. P. 661–678.
122. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations // *Nucleic Acid Res*. 2013. Vol. 42. D1001–D1006.
123. Winkelmann J., Czamara D., Schormair B. et al. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1 // *PLoS Genet*. 2011. 7. doi: 10.1371/journal.pgen.1002171.
124. Winkelmann J., Schormair B., Lichtner P. et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions // *Nat. Genet*. 2007. Vol. 39. P. 1000–1006.
125. Yancik R. Ovarian cancer: Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality // *Cancer*. 1993. Vol. 71 (Suppl. 2). P. 517–523.
126. Yang Q., Kottgen A., Dehghan A. et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors // *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2010. Vol. 3. P. 523–530.
127. Yang Q., Li L., Yang R. et al. Family-based and population-based association studies validate PTPRD as a risk factor for restless legs syndrome // *Mov. Disord*. 2011. Vol. 26. P. 516–519.
128. Young T., Skatrud J., Peppard P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults // *J.A.M.A.* 2004. Vol. 291. P. 2013–2016.
129. Zagryazhskaya A., Zhivotovsky B. miRNAs in lung cancer: A link to aging // *Aging Res. Rev*. 2014. S1568–1637(14)00025–7. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.009.
130. Zhang C.K., Stein P.B., Liu J. et al. Genome-wide association study of N370S homozygous Gaucher disease reveals the candidacy of CLN8 gene as a genetic modifier contributing to extreme phenotypic variation // *Amer. J. Hematol*. 2012. Vol. 87(4). P. 377–383.
131. Zhang X., Saaddine J.B., Chou C.F. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008 // *J.A.M.A.* 2010. Vol. 304. P. 649–656.

Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 2. С. 228–247

И. Шривастава, Н. Тукрал, Я. Хасийя

ГЕНЕТИКА ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Технологический университет Дели, Shahbad Daultapur, Main Bawana Road, Delhi-110042, India;
e-mail: yashahasija@gmail.com

Старение является неизбежным биологическим явлением. Частота заболеваний, обусловленных возрастом, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, артрит, деменция, диабет, нейродегенеративные болезни, стремительно увеличивается по мере старения. Возрастные заболевания становятся одной из ключевых социально-экономических проблем для мирового пожилого населения (старше 60 лет), которое, как ожидается, достигнет 2 млрд к 2050 г. Прогресс в понимании генетических особенностей (ассоциаций), в частности посредством общегеномного исследования (ассоциаций), выявил значительный вклад генов в старение человека и развитие возрастных заболеваний. В данном обзоре мы сосредоточились на понимании того, в какой степени генетическая предрасположенность может влиять на процесс старения. Дальнейшее изучение генетических ассоциаций посредством последовательного анализа нескольких генов (ассоциированных со многими возрастными заболеваниями) позволило выделить такие, как апо-липопротеин E (АПОЕ), мозговой нейротрофический фактор (*bdnf*), кадгерин 13 (*CDH13*), *CDK5* регуляторной субъединицы, связанный белок 1 (*CDKAL-1*) метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), нарушенный при шизофрении 1 (*disc1*), синтазы оксида азота 3 (*NOS3*), параоксоназы 1 (*PON1*). Эти гены могут играть ключевую роль в возникновении возрастных заболеваний. Было обнаружено значительное обогащение этих генов в *Jak-STAT*-сигнальных путях, астме и при отторжении аллотрансплантата. Обнаружено, что *IL-6*, инсулин, сосудистый эндотелиальный фактор роста A (*VEGFA*), рецептор 1 эстрогена (*ESR1*), трансформирующий фактор роста бета 1 (*TGFB1*) и кальмодулин 1 (*CALM1*) очень тесно связаны между собой в единую систему. Мы считаем, что обширные исследования на наличие общих генетических вариантов среди различных возрастных заболеваний помогут ученым понять биологию и причинно-следственные связи возрастных заболеваний.

Ключевые слова: возраст-зависимые заболевания, генетическая изменчивость, единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP), Ассоциации исследований генома (gwas-исследование), анализ сетей, сигнальные пути

Н. Я. Вайсман¹, М. Б. Евгеньев², М. Д. Голубовский³**МНОЖЕСТВЕННЫЕ АЛЛЕЛИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА ГЕНОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ *DROSOPHILA MELANOGASTER* ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ СРЕДЫ***¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru;² Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32; ³ Отделение молекулярно-клеточной биологии Калифорнийского университета, Berkeley, CA, California 94720, USA, e-mail: mdgolub@gmail.com

В оригинальном исследовании обнаружено, что у имаго дрозофил, носителей нормального и мутантного аллелей транскрипционного фактора *hsf*, существенно повышается жизнеспособность по сравнению с мухами дикого фенотипа. Выраженность эффекта зависит от температурных условий, пола животных и направления скрещивания при получении гетерозиготных потомств F₁. Наибольшие позитивные изменения наблюдают в условиях мягкого температурного стресса. Более чувствительными к стрессу оказываются самцы. У самцов, получивших мутантные аллели *hsf** от матери, позитивные изменения жизнеспособности значительнее, чем у самцов, получивших их от отца. Кривые выживаемости животных с материнскими и отцовскими аллелями *hsf*¹ и *hsf*⁴ подобны, несмотря на то, что белок *HSF*⁴ в некоторой мере активен в нормальных температурных условиях.

Ключевые слова: жизнеспособность, выживаемость, продолжительность жизни, стресс, половой диморфизм, дрозофила

В ответ на повышение температуры среды и при других стрессорных воздействиях в клетках животных начинается быстрый синтез молекулярных шаперонов — белков теплового шока (БТШ) [10, 21]. В роли основного посредника в контроле скорости индукции БТШ на уровне транскрипции выступает транскрипционный фактор *hsf* [24, 31]. Этот ген кодирует белок *HSF* с широким спектром молекулярных функций и доменами, специфически связывающимися определенными последовательностями ДНК.

Сумма данных о проявлении высоко консервативного гена *hsf* получена при исследовании представителей отдаленных классов животных и растений. У дрозофилы в норме белок *HSF* обнаруживается в эмбрионе еще до начала зиготической экспрессии генов. Вероятно, в это время он посту-

пает в яйцо от матери. Основная функция *HSF*, активация БТШ, возникает при ответе на экстремальный стресс [29]. У *Oryza sativa* (риса) обнаружено, что транскрипционный фактор кодирует два основных сплайс-варианта белков — *OsHSEFA2dI* и *OsHSEFA2dII*. В нормальных условиях доминирует *OsHSEFA2d*, который локализуется и в ядре, и в цитоплазме, и транскрипционно неактивен. При тепловом стрессе считывается активная форма *OsHSEFA2dI*, которая локализуется в ядре и участвует в регуляции развернутого ответа на стресс [9]. Исследования на крысах показали, что ген *hsf* участвует в ответе на стресс и при гипотермии [18].

В нормальных условиях *HSF* дрозофилы и млекопитающих остаются в форме неактивных мономеров и существуют в комплексе со многими *HSP* и другими транскрипционными факторами, регулируемые этими белками. При стрессе эти комплексы быстро диссоциируют, и мономеры *HSF* объединяются в активные тримеры с повышенным сродством к регуляторным шоковым элементам сети генов теплового шока (*hsp*). В геноме человека обнаружены варианты расположения, ориентации, протяженности консенсусной последовательности гена *hsf*, что может отражаться на способности связываться с ДНК и влиять на экспрессию генов-мишеней [11, 15].

Обнаружено, что, помимо выполнения канонической регуляции *hsp*-генов, белок *HSF* причастен и к другим клеточным процессам. У животных мутантной линии *Caenorhabditis elegans* обнаружена значительная роль белка *HSF* в регуляции построения актинового цитоскелета [7]. У человека транскрипционный фактор *hsf* участвует в формировании ранней детской аутосомной доминант-

* Работа частично поддержана грантами БП У1.53.1.2 и РНФ (М. Б. Е.) №14-50-00060.

ной ламеллярной катаракты [12]. У крыс в случае ситуаций с физической нагрузкой в клеточный обмен вовлекаются сигнальные пути с участием *HSF*, причем экспрессия БТШ не меняется [22]. Транскрипционный фактор *Pshsf1* обнаружен у соевой патогенной фитопфторы *Phytophthora sojae*. Он действует в качестве модулятора защитной реакции растений от патогена, запуская наработку внутриклеточных пероксидаз [23]. У мышей мутанты *hsf* жизнеспособны, но демонстрируют физиологические отклонения: задержку в росте, стерильность самок [30].

У дрозофилы во время нормального развития фактор *HSF* участвует в регуляции важных генов и сигнальных путей, деятельность которых может быть не связана с разного рода стрессами и с активацией БТШ. Например, белок *HSF* контролирует ход овогенеза. Самки, мозаичные по гомозиготным мутантным клонам в половых путях, становятся стерильными. У них останавливается развитие яйцевых камер, не достигая стадии вителлогенеза, в питающих клетках снижается содержание ДНК. Функции *HSF* в овогенезе и развитии личинки независимы одна от другой. Возможно, за них отвечают мономеры *HSF*, которые образуют гетерокомплексы с другими ДНК-связывающими белками. Эти комплексы могут быть разными в овогенезе и при развитии личинки [16].

Белок *HSF* причастен к управлению программой генной экспрессии в раковых клетках вне зависимости от воздействия стрессорных факторов. У дрозофилы утрата функции *HSF* приводит к торможению роста опухолей, возникающих в случае мутаций гена-онкосупрессора *p53*. А в комплексе с белком *p53*, фактор *HSF* модулирует его транскрипционную активность при действии генотоксичных агентов [15, 19, 27].

Множественные аллели в локусе регулятора экспрессии БТШ *hsf* у дрозофилы (локализован на цитологической карте хромосомы 2R в районе 55B7–55B8) получены после воздействия этилметансульфонатом. Каждая из мутаций возникла в результате замены одного из оснований в кодирующей последовательности ДНК. Нонсенс-мутация *hsf¹* приводит к потере стабильности и функции всех доменов белка *HSF* вследствие замены основания в центральной области. Белок не выявляется у гетерозиготных мух *hsf¹/+* [16].

Мутация *hsf⁴* связана с заменой высоко консервативного валина в гидрофобном ядре ДНК-связывающего домена в С-терминальной области белка, которая, вероятно, влияет на всю структуру

и функцию домена. Экспрессия мутации *hsf⁴* зависит от температуры, гомозиготные животные нормально живут при 25 °С и ниже и становятся менее жизнеспособными после воздействия 29 °С на стадии 1,5–2,5 дня от начала развития. Все мутации останавливают развитие насекомых на первой или второй личиночной стадии. У *hsf*-мутантов дрозофилы вследствие утраты или нарушения функции *HSF* паттерны экспрессии БТШ в ЦНС, в мужских половых органах и других тканях при повышенной температуре остаются такими же, как в процессе нормального развития *Drosophila* в отсутствие стресса [16].

В настоящей работе проведено оригинальное исследование влияния гетерозиготности по мутациям локуса *hsf* при нормальной и повышенной температуре среды на протяжении полного онтогенеза: в проэмбрио — на эмбриональную смертность в период развития от яйца до имаго и в течение жизни имаго — на старение и продолжительность жизни насекомых. Изучали два типа гетерозигот по мутациям *hsf*: с полной инактивацией в нормальных и стрессорных условиях одной дозы мутантного белка *HSF* в случае аллеля *hsf¹*; и мутантным, но функциональным изменением мутантного пептида в нормальных условиях и потерей активности этого белка при стрессе у гетерозигот *hsf⁴/+*. При температурном стрессе у гетерозигот *hsf^{*}/+* инактивированы оба мутантных пептида (*HSF¹* и *HSF⁴*) и активна только одна нормальная доза белка *HSF*. Полученные данные рассматривали в зависимости от материнского или отцовского происхождения мутации и от пола насекомых.

Материалы и методы

В работе использовали инбредную нормальную линию *Canton S* (CS) из фонда лаборатории генетики популяций ИЦиГ СО РАН и линии, гетерозиготные по летальным мутациям регулятора транскрипции *hsf¹/Cy* и *hsf⁴/Cy*, полученные из фонда ИМБ РАН (где *Cy* — доминантный маркер *Curly* в хромосоме, свободной от мутации *hsf*). Проводили реципрокные скрещивания между мутантными линиями и нормальной линией CS.

Оценивали относительную жизнеспособность в период развития (от оплодотворения до появления на свет) и жизни имаго (ПЖ) при постоянном воздействии стрессовой повышенной (29 °С) и оптимальной для дрозофил температуры (25 °С). Для оценки относительной жизнеспособности стаканы с отложенными яйцами потомства F1 от одного

и того же скрещивания сразу ставили в опыт при температурах 25 и 29 °С. Об изменении жизнеспособности судили по отклонению от ожидаемых расщеплений между генотипами $hsf^1/+$ и $Cy/+$.

Для определения динамики смертности и ПЖ гибридные потомства $hsf^*/+$ выращивали до вылета имаго при нормальной температуре 25 °С. Самок и самцов каждого генотипа из F1 сразу после вылета помещали отдельно в термостаты с температурой 25 и 29 °С. Через каждые 3 сут мух пересаживали на свежий корм. Поскольку особи F1 $Cy/+$ с доминантным маркером Cy несут две нормальных дозы гена hsf , они служили в каждом из скрещиваний контролем для гетерозигот с одной нормальной дозой этого гена.

Для определения достоверности различий в опытных и контрольных выборках дрозофил между средними значениями ПЖ применяли критерий Стьюдента [6], между кривыми выживаемости насекомых — log -ранговый тест [8].

Результаты и обсуждение

Относительная жизнеспособность в период развития от яйца до имаго. В обычных температурных условиях (25 °С) в потомствах от прямых и реципрокных скрещиваний между линиями hsf^1/Cy и CS расщепление не отличается от теоретически ожидаемого. Выживаемость двух классов животных, гетерозиготных по мутантному аллелю транскрипционного фактора hsf^1 и гомозиготных по нормальному аллелю гена hsf^+ , практически одинакова.

Повышение температуры во время развития резко (на 30–39 %) увеличивает эмбриональную выживаемость мутантных гетерозигот $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$ с одной активной дозой белка $HSF1$. Выживаемость при стрессе варьирует в зависимо-

сти от направления скрещиваний и пола. В прямых и обратных скрещиваниях доли гетерозиготных самок и самцов в F1 составили 67,1 и 68,1; 62,5 и 70,6 %, соответственно. В табл. 1 приведены суммарные данные о самках и самцах по поколению F1.

Продолжительность жизни имаго. В потомстве F1 от моногибридных скрещиваний с участием мутаций гена hsf определяли средние значения ПЖ и динамику смертности в оптимальных и стрессорных условиях у гетерозигот $hsf^*/+$, $+/hsf^*$ и $Cy/+$, $+/Cy$, не несущих летальных аллелей hsf^* и рассматриваемых в качестве контроля.

У гетерозиготных самок и самцов $hsf^1/+$ и самок $+/hsf^1$ средние значения ПЖ по сравнению с контролем были достоверно выше как при нормальной, так и при повышенной температуре (табл. 2). Средние значения ПЖ у реципрокных гетерозиготных мутантных самок и самцов $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$ в нормальных температурных условиях существенно не отличались. При температурном стрессе (29 °С) эти величины уменьшились примерно в 2 раза и зависели от направления скрещивания: они были выше у самок и самцов $hsf^1/+$, полученных от матерей, несущих аллель hsf^1 , по сравнению с животными $+/hsf^1$, полученными от нормальных матерей в обратных скрещиваниях. Превышение составило от 6,7 до 14,8 % (табл. 3).

Половые различия по ПЖ у мутантов hsf^1 . Кривые выживаемости самок $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$ уже в нормальных условиях обитания (25 °С) значительно отличаются от контроля ($\chi^2=74,9$ и $\chi^2=42,5$, соответственно). Переход от плавного увеличения смертности в первой половине жизни имаго к более драматичному на последующих стадиях жизни в контроле наступает на 12 сут раньше по сравнению с прямыми гетерозиготами $hsf^1/+$ и на 36 сут — по сравнению с реципрокными гетерозиготами $+/hsf^1$. Преимущество по ПЖ у гетерозиготных насекомых сохраняется до окончания жизненного цикла всех животных. Время гибели 50 % (T50) самок в контроле также наступает значительно раньше, чем у гетерозиготных особей $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$. Временные интервалы между точками T50_{контроль} и T50 _{$hsf^*/+$} , T50 _{$+/hsf^*$} составили 21 сут. Различия по ПЖ на поздних стадиях жизненного цикла сформировали существенное повышение средних значений у мутантных групп дрозофил по сравнению с контрольными, хотя максимальная ПЖ была у них практически одинакова (рис. 1, а).

Таблица 1

Эмбриональная выживаемость гетерозиготных по аллелю hsf^1 мух в поколении F1 при разной температуре

Генотип F1	Доля гетерозиготных животных в F1	
	25 °С	29 °С
$hsf^1/+$	49,7*	64,9 (129,8)
$+/hsf^1$	51,4*	69,3 (138,6)

*Ожидаемое расщепление 1:1

Примечание. $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$ различаются материнским или отцовским происхождением мутации; в скобках — отклонения экспериментальных значений жизнеспособности от теоретически ожидаемых, %

Таблица 2

Средние значения продолжительности жизни у гетерозигот с мутацией *hsf¹* и в контроле

Генотип	<i>m±δ</i>			
	25 °С		29 °С	
	самки	самцы	самки	самцы
<i>hsf¹/Cy x+/+(CS)</i>				
<i>hsf¹/+</i>	75,9±1	80,3±1	38±0,3	35,5±0,4
<i>Cy/+</i>	63,2±0,9	74,6±1,5	34,4±0,3	29,6±0,4
<i>+/hsf¹</i>	76,2±1,9	77,6±1,5	35,6 ±0,6	30,9±0,2
<i>+/Cy</i>	65,7±1,3	71,7±1,7	31,9±0,5	31,9±0,3

Таблица 3

Средние значения продолжительности жизни у реципрокных мутантных гетерозигот

Генотип	Скращивание, температура, пол, среднее значение ПЖ, сут			
	25 °С		29 °С	
	самки	самцы	самки	самцы
<i>m±δ</i>				
<i>hsf¹ x+/+(CS)</i>				
<i>hsf¹/+</i>	75,9±1,0	80,3±1,0	38,0±0,3	35,5±0,4
<i>+/hsf¹</i>	76,2±1,2	77,6±1,5	35,6±0,6	30,9±0,2
<i>hsf⁴ x+/+(CS)</i>				
<i>hsf⁴/+</i>	74,6±1,2	75,1±1,3	39,3±0,5	33,8±0,03
<i>+/hsf⁴</i>	79,3±1,0	69,0±1,4	40,3±0,5	30,9±0,03

При повышенной до 29 °С температуре среды, несмотря на то, что разрывы между точками перегиба кривых и точками T50 сократились, существенное преимущество по ПЖ у гетерозиготных самок по сравнению с контролем сохранилось ($\chi^2=62,1$ и $\chi^2=38,62$, соответственно). У гетерозиготных мух несколько увеличилась максимальная ПЖ (см. рис. 1, б).

Обнаружены заметные различия между самками и самцами, гетерозиготными по *hsf¹*, при сравнении динамики смертности животных с контролем. У самцов в нормальных условиях значительные преимущества по ПЖ выявились от начала жизненного цикла до точки перегиба и перехода к более массовой смертности. Гибель 10% гетерозиготных *hsf¹/+* и *+/hsf¹* мух (точки T10) наступила позже, чем в контроле, примерно на 33 и 9 сут, соответственно. Расстояния между точками T50_{контроль} и T50_{*hsf¹*/+*}, T50_{*+/hsf¹**} были меньше, чем у самок, всего 3 и 6 сут, соответственно (см. рис. 1, а). Несмотря на то, что в целом кривые выживаемости самцов *hsf¹/+* и *+/hsf¹* менее отличались от контроля ($\chi^2=2,3$ и $\chi^2=14,54$), пониженная смертность самцов с мутацией привела к повышению среднего значения ПЖ популяции по отношению к контролю.

Влияние пола выразилось также в большей по сравнению с самками чувствительности самцов *hsf¹/+* и в позитивном изменении динамики смертности под влиянием повышенной температуры. На фоне ожидаемого уменьшения средней и максимальной ПЖ сохранился большой разрыв между точками T10 и резко увеличилось расстояние между точками T50 на кривых выживаемости мутантов и контроля (см. рис. 1, б). У реципрокных гетерозиготных самцов *+/hsf¹* подобных существенных отличий от контроля при температурном стрессе не обнаружено. Кривые выживаемости мутантных самцов *hsf¹/+* и *+/hsf¹* и контроля в целом отличались достоверно ($\chi^2=91,5$ и $\chi^2=7,7$, соответственно).

Зависимость выживаемости мутантных гетерозигот *hsf^{*}* от направления скрещивания. Дрозофилы потомства F1 получали мутантные аллели от матери (*hsf^{*}/+*) или от отца (*+/hsf^{*}*). Направление скрещивания имело значение для выживаемости и ПЖ животных. Изучали дрозофил, гетерозиготных по аллелям *hsf¹* и *hsf⁴*. В нормальных условиях выживаемость самок *hsf¹/+* несколько превышала выживаемость самок *+/hsf¹* от начала жизненного цикла и до точки гибели около 25% мух. Далее до конца цикла преимущества

перешли к самкам, получившим мутацию от отца. Кривые выживаемости отличаются достоверно ($\chi^2=6,6$). Самки с аллелем *hsf⁴*, полученным от матери, умирали скорее, чем самки, полученные от реципрокного скрещивания, с первых дней жизни ($\chi^2=13,2$), рис. 2, а.

Сравнение выживаемости реципрокных гетерозиготных животных выявило зависимость результатов от пола. Выживаемость самцов, носителей аллелей *hsf¹* и *hsf⁴* от матери, была существенно выше, чем у самцов носителей тех же аллелей от отца, особенно в случае аллеля *hsf⁴* ($\chi^2=7,3$ и $\chi^2=12,1$, соответственно), см. рис. 2, а.

Зависимость результатов от пола сохранилась и при мягком температурном стрессе (29 °С). Гетерозиготность по аллелям транскрипционного фактора *hsf* оказала влияние на ПЖ самок. Несмотря на некоторую вариацию значений ПЖ, кривые выживаемости реципрокных гетерозигот сблизились, различия между ними стали недостоверными ($\chi^2=1,5$ и $\chi^2=0,08$). При повышенной температуре обнаружен более существенный, чем у самок, вклад гетерозиготности по аллелям *hsf^{*}*

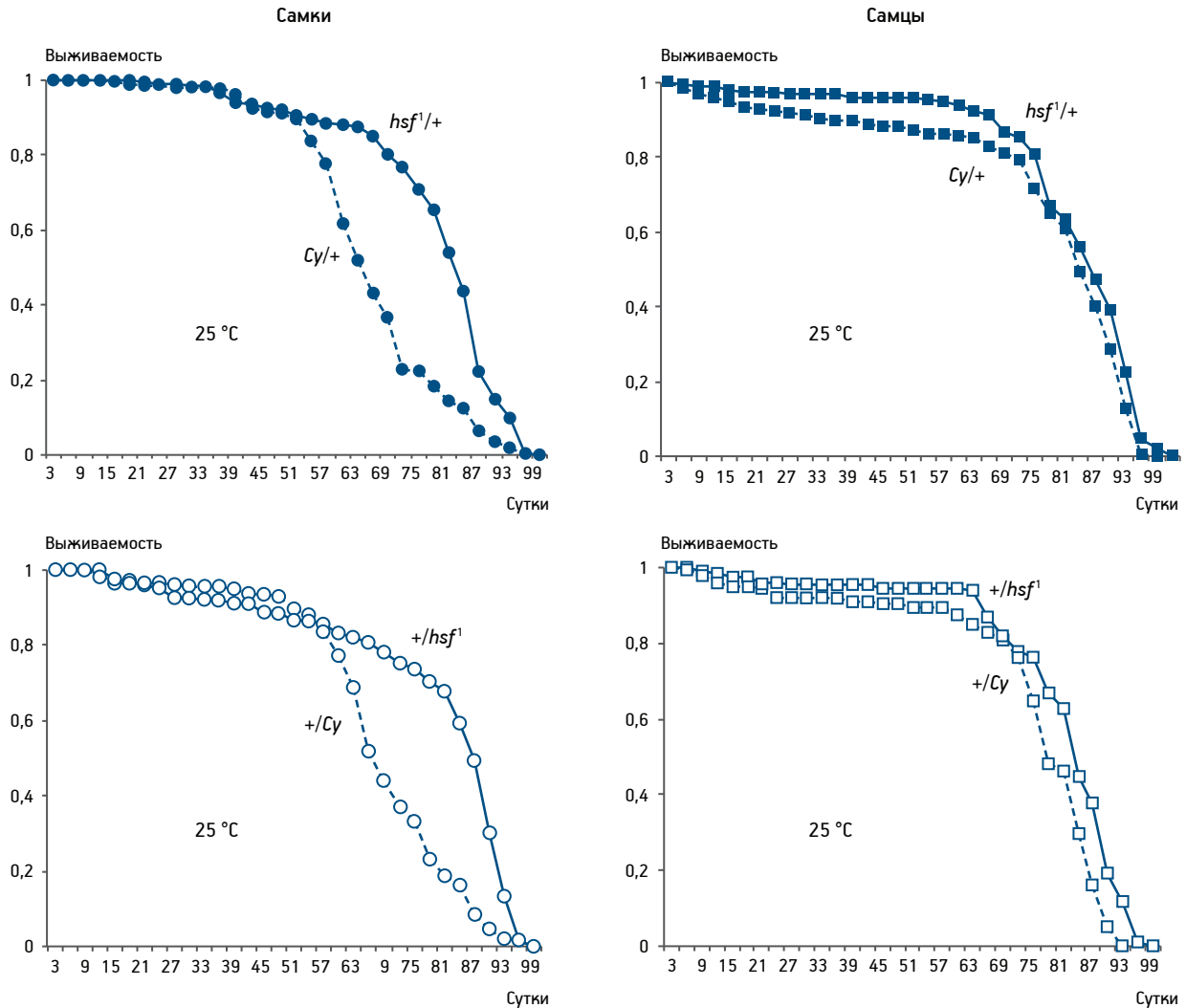


Рис. 1, а. Кривые выживаемости гетерозиготных и контрольных дрозофил (объяснение в тексте)

в выживаемость самцов, особенно в случае hsf^1 , где разрыв между точками T50 у самцов $hsf^1/+$ и $+/hsf^1$ увеличился до 6 сут. Значительные преимущества по выживаемости у прямых гетерозигот по сравнению с обратными гетерозиготами возникли начиная от перехода к массовой гибели мух и сохранились до конца существования популяций ($\chi^2=139,4$ и $\chi^2=55,7$), см. рис. 2, б.

Вклад гетерозиготности по аллелю hsf^4 обнаружился на самых последних стадиях жизни: разрыв между точками T90 (гибель 90% мух) на кривых выживаемости гетерозигот увеличился до 3 сут. У самцов при стрессе увеличились и максимальные значения ПЖ.

В оригинальном исследовании обнаружено, что у имаго дрозофил, носителей нормального и мутантного аллелей транскрипционного фактора hsf , существенно повышается жизнеспособность по сравнению с мухами дикого фенотипа.

Выраженность эффекта зависит от температурных условий, пола животных и направления скрещивания при получении гетерозиготных потомств F1. Наибольшие позитивные изменения наблюдали в условиях мягкого температурного стресса. Более чувствительными к стрессу оказываются самцы. У самцов, получивших мутантные аллели hsf^* от матери, позитивные изменения жизнеспособности значительнее, чем у самцов, получивших их от отца. Кривые выживаемости животных с материнскими и отцовскими аллелями hsf^1 и hsf^4 подобны, несмотря на то, что белок HSF^4 в некоторой мере активен в нормальных температурных условиях.

Изменение выживаемости у гетерозиготных по аллелям транскрипционного фактора hsf насекомых наблюдали также после воздействия стрессорных факторов на отдельных стадиях онтогенеза. Продолжительность жизни самок и самцов дрозофилы увеличивалась при хроническом облучении

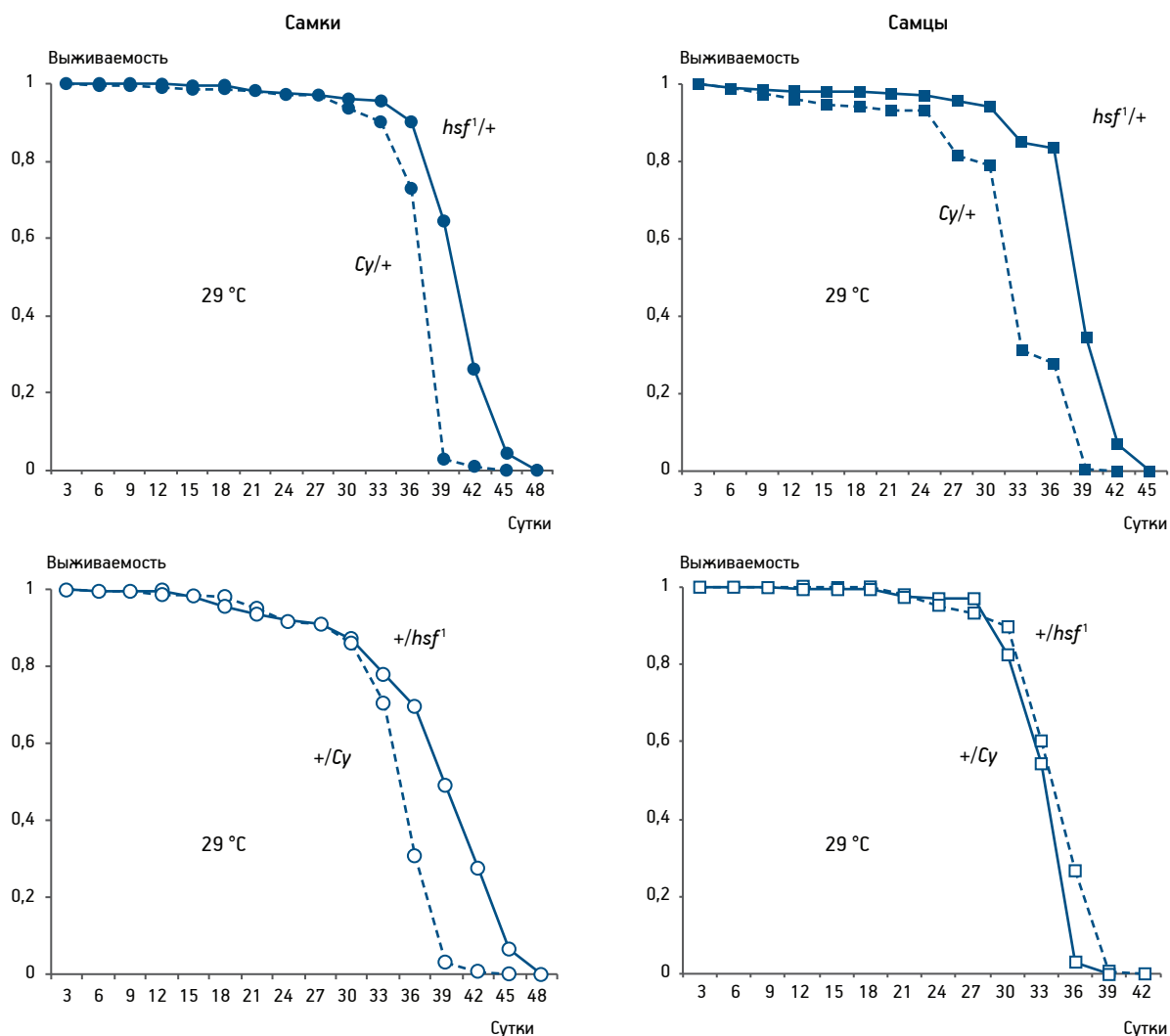


Рис. 1, б. Кривые выживаемости гетерозиготных и контрольных дрозофил (объяснение в тексте)

низкими дозами гамма-лучей на предимагинальной стадии развития [20, 28]. Воздействие мягким тепловым стрессом в ранние периоды жизни мух увеличивало ПЖ и теплоустойчивость имаго. Обнаружена зависимость результатов от пола, причем влияние стресса на ПЖ самцов также было более благотворным, чем у самок [25]. Увеличение ПЖ, вероятно, не связано с повышением уровня БТШ. Показано, что шапероны *Hsp70* у *Drosophila melanogaster* доминируют в ответе на сильный тепловой шок, но не при мягком воздействии [14].

Почему же наличие одного нормального аллеля транскрипционного фактора *hsf* становится предпочтительней, чем наличие двух таких аллелей? Молекулярная функция белка *HSF* состоит в специфическом связывании с определенными последовательностями ДНК и активации положительной регуляции транскрипции БТШ и РНК

полимеразы II. Получены данные об участии *hsf* в активировании экспрессии других генов, вовлеченных в регуляцию клеточной жизнеспособности, и транскрипционных факторов. У *Caenorhabditis elegans* взаимодействие с геном *pat-10* отражается на клеточных функциях, связанных со старением и ПЖ [7]. У человека *HSF1* управляет программой генной экспрессии в раковых клетках, которая не зависит от воздействия стрессорных факторов [15]. В клетках млекопитающих связывание транскрипционного комплекса *HSF1* с промоторами генов зависит от взаимодействия с белками семейства *ATF1/CREB* [26]. В моноцитах человека и макрофагах мыши *HSF1* участвует в подавлении клеточного пути *TLR4/MyD88* [21].

Координированные взаимодействия систем, образующих сигнальную сеть, являются основой согласованной регуляции функционирования генома живых организмов. Возможность возникнове-

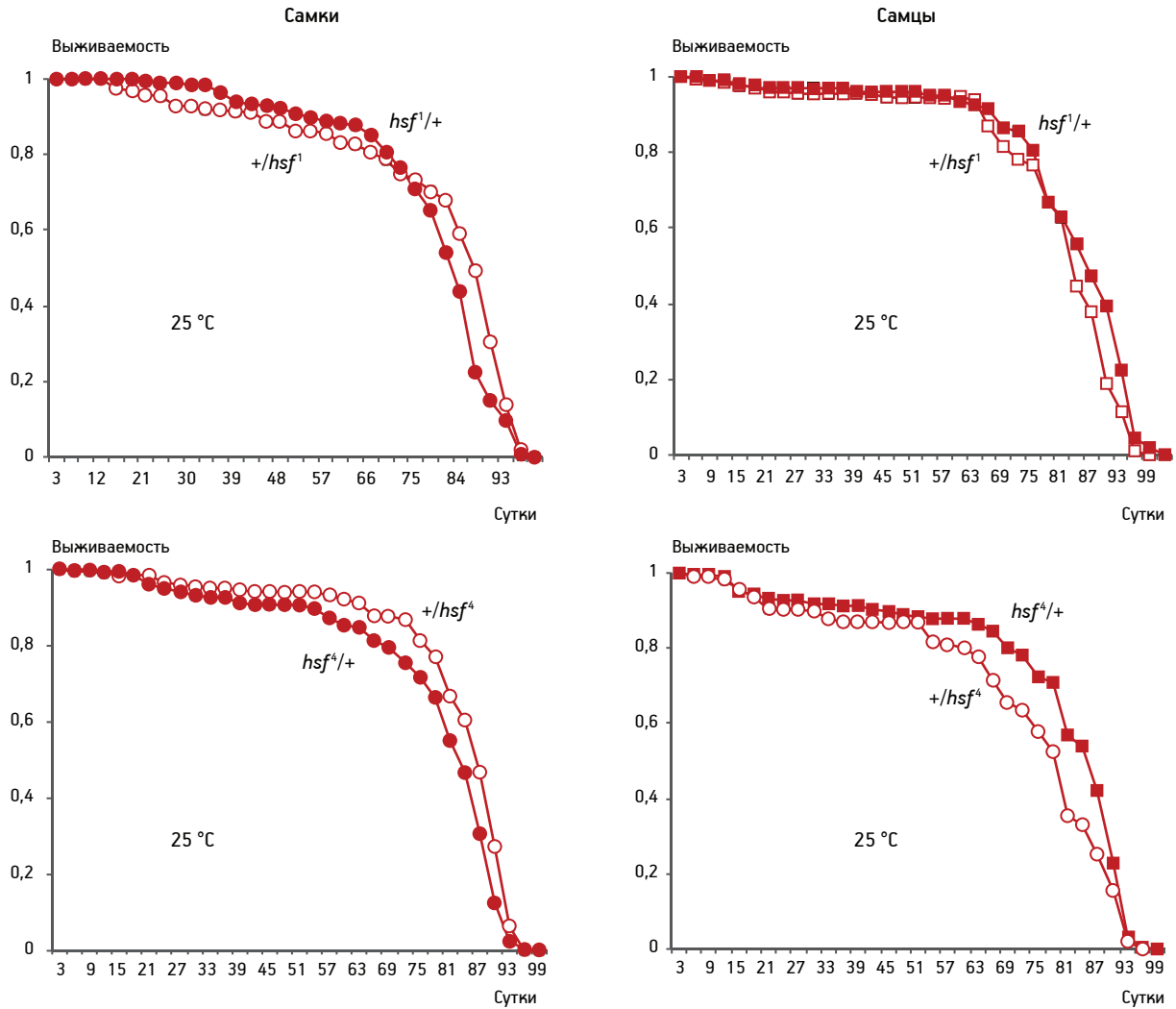


Рис. 2, а. Влияние матери на выживаемость гетерозигот по мутациям гена *hsf* (объяснение в тексте)

ния сети сигнальных путей определяется свойствами передающих сигналы белков. Пути развития очень чувствительны к изменению порогового уровня экспрессии транскрипционных факторов, регуляторов активности генов-мишеней сигнальных путей [3]. У гетерозигот $hsf^*/+$, возможно, устанавливается оптимальный для регуляции соответствующих генов и клеточных путей уровень экспрессии транскрипционного фактора, что способствует повышению адаптивности животных в стрессорных условиях. Подобное явление обнаружено у гетерозиготных по другим генам, регулирующим ПЖ, дрозофил. Преимущества перед дикими группами мух по ПЖ при окислительном и температурном стрессе обнаружены у дрозофил, гетерозиготных по делеционным аллелям супрессора опухоли *lgl* [4, 5]. У мутантов *Indy* изменение ПЖ определяется уровнем экспрессии гена, — существенное увеличение ПЖ наблюдают при пони-

жении экспрессии этого гена только до определенного предела [1].

Несмотря на жизненную важность определенных генов, их летальные в гомозиготном статусе мутации достаточно широко распространены в популяциях животных и человека. В популяциях человека обнаружен гетерозиготный полиморфизм по делеционным и нулевым аллелям ряда жизненно важных генов, ответственных за предрасположенность к мультифакторным заболеваниям, в том числе злокачественным [2]. Делеции супрессора *lgl* независимо возникают и в гетерозиготном состоянии сохраняются в повышенной концентрации в разобщенных природных популяциях дрозофилы. Суммарная концентрация разных мутантных аллелей *lgl* составляет 1–2% от числа изученных хромосом [13]. В популяции мышей обнаружено около 2% мутации ρ . *Arg116His* транскрипционного фактор-4 генов теплового шока, регулирующего признаки старения [17]. Высокая встречаемость

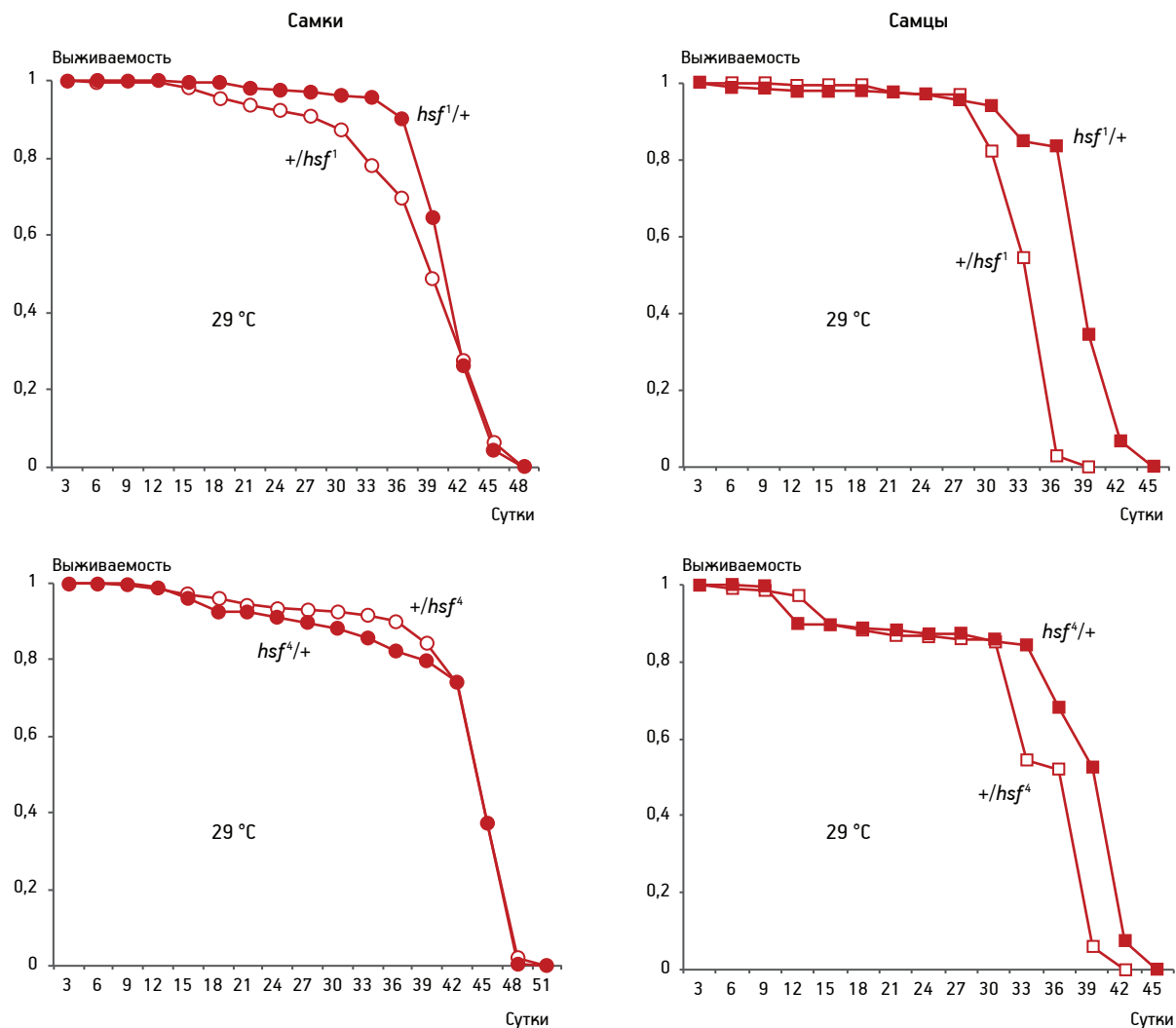


Рис. 2, б. Влияние матери на выживаемость гетерозигот по мутациям гена *hsf* (объяснение в тексте)

летальных аллелей в природных популяциях отчасти связана с позитивным влиянием гетерозиготного состояния гена на параметры биологической адаптации животных.

Литература

1. Булгакова Н.А., Трунова С.А., Омелянчук Л.В. Мутация *Indy¹¹⁵* увеличивает продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* в зависимости от пола и генетического окружения // Генетика. 2004. Т. 40. № 3. С. 482–489.
2. Баранов В.С., Баранова Е.И., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000.
3. Вайсман Н.Я. Регуляция развития жилкования крыла у *Drosophila melanogaster* сетью клеточных сигнальных путей // Онтогенез. 2005. Т. 36. № 6. С. 422–433.
4. Вайсман Н.Я., Голубовский М.Д. Генетические и эпигенетические эффекты мутаций *Ig1*-онкосупрессора на продолжительность жизни в условиях температурного стресса // Изв. РАН (Серия биол.). 2009. № 1. С. 27–35.
5. Вайсман Н.Я., Голубовский М.Д., Зенков П.К. и др. Вариативность действия экзогенного антиоксиданта на выживаемость: моделирование на линиях дрозофилы, разных по продолжительности жизни и дозе онкосупрессора *I(2)gl* // Изв. РАН (Серия биол.). 2010. № 3. С. 300–307.
6. Фишер Р.А. Статистические методы для исследователей. М.: Госиздат, 1958. С. 74.
7. Baird N.A., Douglas P.M., Simic M.S. et al. HSF-1-mediated cytoskeletal integrity determines thermotolerance and life span // Science. 2014. Vol. 17. № 346 (6207). P. 360–363.
8. Bland J.M., Altman D.G. The logrank test // Brit. med. J. 2004. Vol. 328. P. 1073.
9. Cheng Q., Zhou Y., Liu Z. et al. An alternatively spliced heat shock transcription factor, OsHSA2d1, functions in the heat stress-induced unfolded protein response in rice // Plant. Biol. (Stuttg). 2014. doi: 10.1111/plb.12267.
10. Cho B.R., Lee P., Hahn J.S. CK2-dependent inhibitory phosphorylation is relieved by Ppt1 phosphatase for the ethanol stress-specific activation of Hsf1 in *Saccharomyces cerevisiae* // Molec. Microbiol. 2014. Vol. 93. № 2. P. 306–316.
11. Evgen'ev M.B., Garbus D.G., Zatssepina O.G. Heat shock proteins and whole body adaptation to extreme environments. Berlin: Springer, 2014.
12. Gangalum R.K., Jing Z., Bhat A.M. et al. Expression of the HSF4 DNA binding domain-EGFP hybrid gene recreates early childhood lamellar cataract in transgenic mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. Vol. 55. № 11. P. 7227–7240.
13. Golubovsky M. Mutation process and microevolution // Genetica (Netherlands). 1980. Vol. 52/53. P. 139–149.

14. Gong W.J., Golic K.G. Loss of Hsp70 in *Drosophila* is pleiotropic, with effects on thermotolerance, recovery from heat shock and neurodegeneration // *Genetics*. 2006. Vol. 172. P. 275–286.
15. Jaeger A.M., Makley L.N., Gestwicki J.E. et al. Genomic heat shock element sequences drive cooperative human heat shock factor 1 DNA binding and selectivity // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. № 44. P. 30459–30469.
16. Jedlicka P., Mortin M.A., Wu C. Multiple functions of *Drosophila* heat shock transcription factor in vivo // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. № 9. P. 2452–2462.
17. Jing Z., Gangalum R.K., Bhat A.M. et al. HSF4 mutation p.Arg116His found in age-related cataracts and in normal populations produces childhood lamellar cataract in transgenic mice // *Hum. Mutat.* 2014. Vol. 35. № 9. P. 1068–1071.
18. Kaija H., Pakanen L., Uusitalo J. et al. Changes in cardiac thrombomodulin and heat shock transcription factor 1 expression and peripheral thrombomodulin and catecholamines during hypothermia in rats // *Stress*. 2014. Vol. 17. № 6. P. 504–511.
19. Logan I.R., McNeill H.V., Cook S. et al. Heat shock factor-1 modulates p53 activity in the transcriptional response to DNA damage // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol. 37. № 9. P. 2962–2973.
20. Moskalev A., Shaposhnikov M., Turysheva E. Life span alteration after irradiation in *Drosophila melanogaster* strains with mutations // *Biogerontology*. 2009. Vol. 10. № 1. P. 3–11.
21. Muralidharan S., Ambade A., Fulham M.A. et al. Moderate alcohol induces stress proteins HSF1 and hsp70 and inhibits proinflammatory cytokines resulting in endotoxin tolerance // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. № 4. P. 1975–1987.
22. Petry E.R., Cruzat V.F., Heck T.G. et al. L-glutamine supplementations enhance liver glutamine-glutathione axis and heat shock factor-1 expression in endurance-exercise trained rats // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2014. doi.org/10.1123/ijs-nem.2014–0131.
23. Sheng Y., Wang Y., Meijer H.J. et al. The heat shock transcription factor PsHSF1 of *Phytophthora sojae* is required for oxidative stress tolerance and detoxifying the plant oxidative burst // *Environ. Microbiol.* 2014. doi: 10.1111/1462–2920.12609.
24. Sonani R.R., Singh N.K., Awasthi A. et al. Phycoerythrin extends life span and health span of *Caenorhabditis elegans* // *Age (Dordr)*. 2014. Vol. 36. № 5. P. 9717.
25. Sørensen J.G., Kristensen T.N., Kristensen K.V. et al. Sex specific effects of heat induced hormesis in Hsf-deficient *Drosophila melanogaster* // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. № 12. P. 1123–1129.
26. Takii R., Fujimoto M., Tan K. et al. ATF1 modulates the heat shock response by regulating the stress-inducible HSF1-transcription complex // *Molec. Cell. Biol.* 2015. Vol. 35. № 1. P. 11–25.
27. Tower J. Hsps and aging // *Trends Endocr. Metab.* 2009. Vol. 20. № 5. P. 216–222.
28. Turysheva E.V., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Adaptive response on life span alteration in *Drosophila melanogaster* strains with mutations in heat shock factor and heat proteins genes // *Radiat. Biol. Radioecol.* 2008. Vol. 48. № 5. P. 565–572.
29. Voellmy R. On mechanisms that control heat shock transcription factor activity in metazoan cells // *Cell Stress Chaperones*. 2004. Vol. 9. № 2. P. 122–133.
30. Xiao X., Zuo X., Davis A.A. et al. HSF1 is required for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice // *EMBO J.* 1999. Vol. 18. № 21. P. 5943–5952.
31. Yang Z., Wang Y., Gao Y. et al. Adaptive evolution and divergent expression of heat stress transcription factors in grasses // *BMC Evol. Biol.* 2014. Vol. 14. P. 147.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 248–256

N. Ya. Weisman¹, M. B. Evgen'ev², M. D. Golubovskiy³

VARIOUS ALLELES OF HSF HEAT-SHOCK TRANSCRIPTION FACTOR OF DROSOPHILA MELANOGASTER INCREASE VIABILITY OF ITS CARRIERS IN UNFAVORABLE ENVIRONMENTS

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10, pr. Akad. Lavrent'eva, Novosibirsk 630090; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru; ² V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology, RAS, 32, ul. Vavilova, Moscow 119991; ³ Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA, California 94720, USA, e-mail: mdgolub@gmail.com

We found increased viability in heterozygous carriers of *hsf* heat shock transcription factor in comparison with wild type. The effect depends on temperature, sex and direction of crosses. Viability effect is more evident in conditions of soft temperature stress. The males are more sensitive. The maternal effect is observed: if *hsf* * allele came from mother, the viability effect is stronger. The survival curves of heterozygotes on *hsf-1* and *hsf-4* alleles are similar in spite of HSF-4 protein is slightly active on normal temperature.

Key words: viability, survival, longevity, stress, sex differences, *drosophila*

Д. Г. Губин¹, Д. Вайнерт²

ДИНАМИКА ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ.

1. Центральные и периферические механизмы

¹ Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 52; email: dgubin@mail.ru;² Институт биологии / зоологии, Университет им. Мартина Лютера, 06108 Галле, Домплатц, 4, Германия

В обзоре представлены современные данные о механизмах динамики временной организации биологических процессов при старении. Показан универсальный принцип изменения хроноархитектоники фенотипических функций в форме экстрациркадианной диссеминации: частотной транспозиции варибельности в ультра- и инфрадианной диапазонах, сопровождающейся утратой фазовой стабильности самого циркадианного ритма. Проанализированы гетерохронные молекулярно-генетические и морфофункциональные изменения со стороны центрального осциллятора и клеток периферических тканей. Природа возрастного десинхроноза рассматривается как неспецифический результат постепенной утраты молекулярно-генетических, тканевых и системных факторов синхронизации циркадианной ритмичности.

Ключевые слова: десинхроноз, старение, долголетие, циркадианные, ультрадианные, инфрадианные ритмы, супрахиазматическое ядро, периферические ткани, гены биологических часов

Посвящается светлой памяти нашего наставника Геннадия Дмитриевича Губина — одного из пионеров исследований биологических ритмов в онтогенезе

При старении во временной организации биологических процессов происходят комплексные изменения, которые в наиболее общем виде могут быть охарактеризованы как «возрастной десинхроноз». Достижения хронобиологии последних лет позволили по-новому взглянуть на природу возрастного десинхроноза и оценить его роль как в развитии заболеваний, ассоциированных с процессом старения, так и в самом процессе старения [17, 18, 36]. Вслед за подробно описанным механизмом работы ключевых генов клеточных биологических часов (БЧ) сегодня активно изучаются эпигенетические, посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы экспрессии генов БЧ [7]. В процессе старения наблюдают постепенную утрату синхронности факторов, принимающих уча-

стие в модуляции амплитудно-фазовых характеристик фенотипических ритмов (физиологических, биохимических процессов, поведенческих реакций и т. д.). Эти факторы могут быть молекулярно-генетическими, тканево-органными и системными. Фенотипические проявления десинхроноза формируются по принципам плейотропии. Общим проявлением возрастного десинхроноза со стороны архитектуры ритмов является экстрациркадианная диссеминация (ЭЦД) — снижение амплитуды циркадианного ритма (ЦР) на фоне утраты его фазовой стабильности и прироста колебаний в смежных диапазонах частот [32–37].

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о природе возрастных изменений временной организации, а также способы профилактики и коррекции этих изменений.

Фенотипические изменения: динамика хроноинфраструктуры физиологических функций

Перечень фенотипических функций, которые могли бы быть измерены достаточно часто и продолжительно для последующего подробного хронобиологического анализа их спектрального состава и хроноинфраструктуры (ХИС), то есть соотношения между ритмическими компонентами, до сих пор остается ограниченным. Среди доступных — прежде всего, показатели сердечно-сосудистой динамики (АД, ЧСС), прочно вошедшие в клиническую практику с внедрением амбулаторного мониторинга АД (АМАД), а также температура тела. Анализ ХИС АД, ЧСС и рассчитанных на их основе среднединамического АД (АД_{ср}), пульсового АД (ПАД), систолического объема (СО), минутного объема кровотока (МОК) и периферического сопротивления (ПС) неизменно выявляет спектр достоверных ритмов в инфрадианном,

циркадианном и ультрадианном диапазонах частот. Однако среди них ЦР с периодом $\tau \sim 24$ ч — единственный, имеющий доказанную эндогенную природу, чье происхождение обусловлено эволюционной адаптацией к циклическим процессам, сопровождающим вращение Земли. Колебания в смежных частотных областях, как правило, характеризуются неустойчивостью амплитудно-фазовых отношений, но их доля в процессе старения растет. Как показали наши исследования [1, 32–37], наиболее общим проявлением возрастных изменений временной организации являются не столько изменения параметров самого ЦР, сколько изменения ХИС. Динамика ХИС характеризуется гетерохронностью. Так, у лиц 60–74 лет (пожилой возраст) у большинства физиологических показателей наблюдаются положительный фазовый сдвиг ЦР (≈ 90 – 120 мин) с его последующей десинхронизацией у лиц старше 75 лет. Основной причиной служит снижение фазовой стабильности ЦР в ряду последовательных циклов на индивидуальном уровне и, как следствие, утрата синхронности ритма на популяционном уровне. В результате комплексных возрастных изменений акрофазы тех или иных физиологических и биохимических функций у старших возрастных групп либо смещены на другие часы, либо их местоположение оказывается плохо прогнозируемым [34, 36].

Действительно, для возникновения элементарного варианта десинхроноза достаточно смещения фазы или резкого изменения амплитуды со стороны хотя бы одного из координируемых процессов [16, 17]. Результатом такого внутреннего десинхроноза будет снижение амплитуд и нестабильность акрофаз фенотипических показателей (рис. 1). Начальные проявления снижения фазовой стабильности цикл от цикла и усиление инфрадианных колебаний обнаруживают ранее других изменений ХИС — уже после 40 лет [11, 33, 36]. Эти изменения, однако, не могут быть выявлены без привлечения стратегии многодневных наблюдений. Прирост ультрадианных ритмов наступает позднее — в пожилом возрасте, после 60 лет. Снижение амплитуды собственно ЦР происходит еще позже — только в старческом возрасте, и обнаруживается не у всех индивидов и только среди некоторых показателей. Самым характерным проявлением возрастной частотной трансформации является рост амплитудного отношения 12-часового ритма к 24-часовому (ЦР).

Амплитуда ритмов в инфрадианном частотном диапазоне ($\tau > 28$ ч) при этом увеличивается, и не

исключено, что в некоторых областях может даже происходить захватывание (англ. entrainment) ритмов вторичными синхронизирующими факторами — космическими, геомагнитными, либо социальными [13, 35, 37]. Это особенно реально на фоне того, что сила влияния главного синхронизирующего фактора — фотопериодизма — с возрастом ослабевает. Усиление инфрадианных ритмов фенотипических ритмов может также являться результатом модуляции ритмических факторов с τ отличным от 24 ч [1]. В ряде проведенных нами исследований обнаружено появление на поздних этапах онтогенеза некоторых, ранее менее выраженных ритмов. Существенное повышение амплитуды циркасемисептанного ($T=84$ ч) компонента САД было выявлено у лиц старше 80 лет [37]. Усиление циркасемисептанного ритма у пожилых лиц может быть свойственно и продукции мелатонина [39].

Большой интерес для сравнительной оценки ЦР между различными показателями в разных возрастных группах представляет его процентный вклад в общую структуру вариабельности. Этот показатель имеет единую размерность и лишен зависимости от шкалы измерения, которая неодинакова у разных показателей и затрудняет, тем самым, сравнительный анализ по его амплитуде. Вклад ЦР в процессе старения снижается для всех изученных нами показателей гемодинамики и температуры тела [8, 11, 32–34, 36, 37]. У здорового человека в зрелом возрасте многие функции имеют ведущий ЦР с высоким процентным вкладом (более 30%). Существует взаимосвязь снижения вклада ЦР с его исходной выраженностью в молодом возрасте. Так, снижение вклада ЦР ЧСС происходит в меньшей степени, чем его снижение у показателей АД, а снижение вклада ЦР температуры — в наименьшей степени. Для показателей, чей вклад ЦР изначально наиболее высок (ЧСС, температура), снижение амплитуды и вклада ЦР начинает проявляться на более ранних возрастных этапах (уже после 40 лет), а впоследствии эти изменения замедляются. Для более точного ответа на вопрос о взаимосвязи этих факторов необходимы исследования с привлечением амбулаторного обсервирования, позволяющего параллельно проводить мониторинг показателей гемодинамики и физической активности.

Ведущим проявлением возрастной частотной трансформации является ЭЦД: повышение вариабельности в ультра- и инфрадианном диапазоне по отношению к амплитуде ЦР. Анализируя в комплексе возрастные изменения ХИС по трем

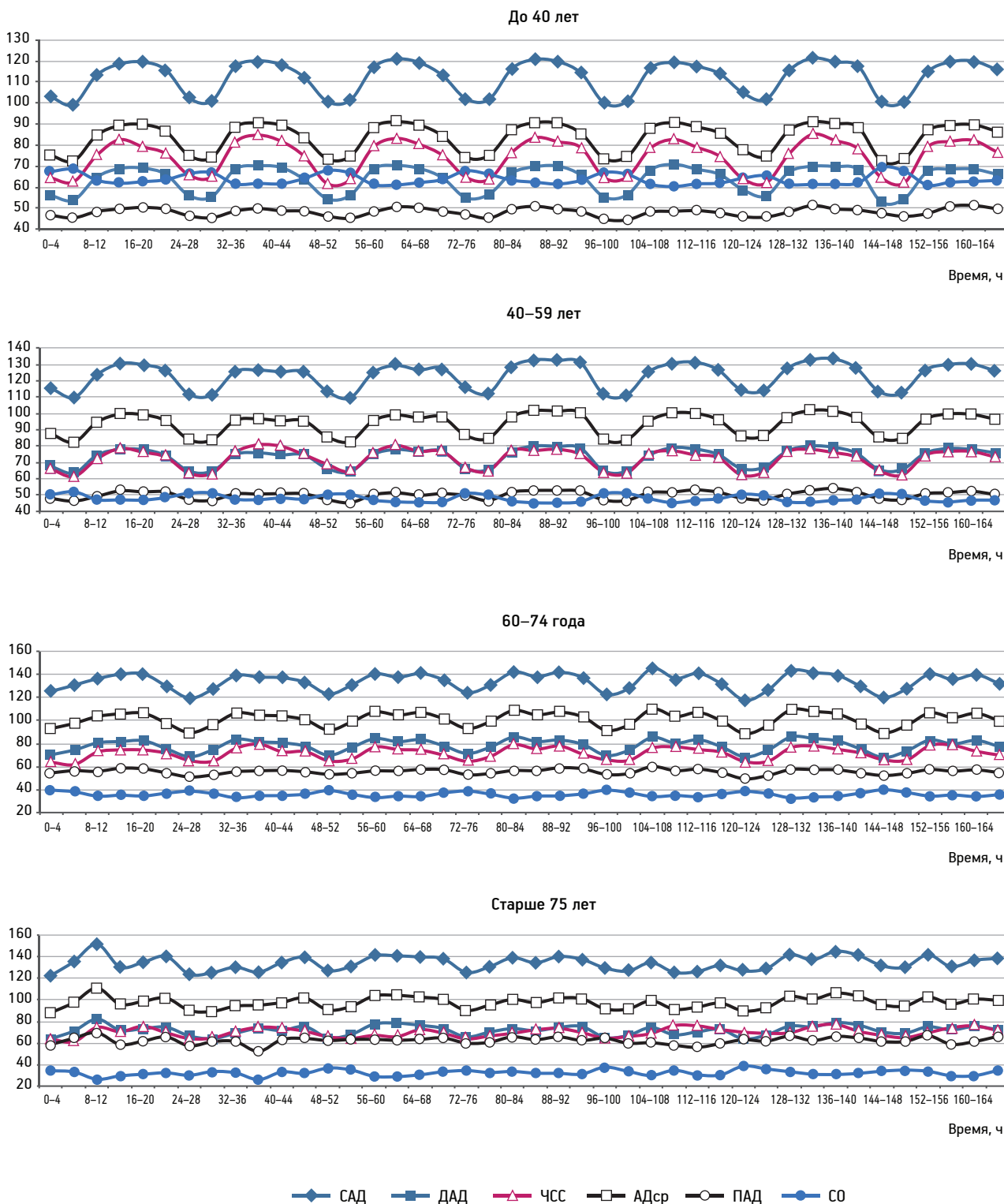


Рис. 1. Недельная динамика некоторых физиологических показателей — САД, ДАД, ЧСС, АДср (среднединамическое АД), ПАД (пульсовое АД), СО (систолический объем) — в разных возрастных группах (указаны средние значения за последовательные 4-часовые интервалы времени)

главным составляющим: 1) общей вариальности, оцениваемой как стандартное отклонение среднеарифметической, SD ; 2) вкладу ЦР и 3) совокупному вкладу ЭЦД гармоник, мы выделили четыре формы возрастных изменений ХИС [1]:

1-я — абсолютная гипервариальная ЭЦД, при которой возрастные тренды экстрациркадианной и циркадианной вариальности обратно пропорциональны, при этом рост экстрациркадианной вариальности преобладает над снижением

амплитуды ЦР, вследствие чего *возрастает общая вариабельность (SD) функции* — характерно для САД, ПАД и ПС;

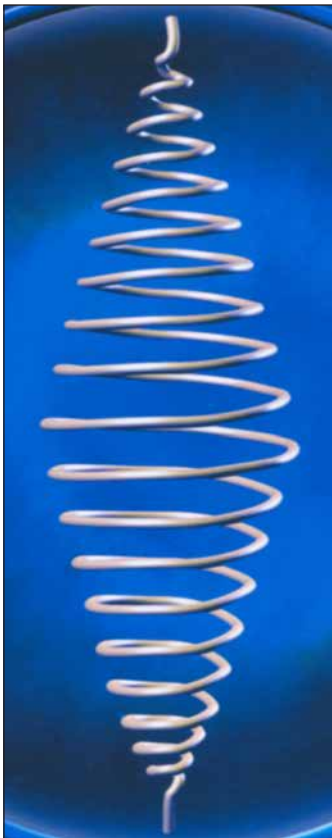
2-я — абсолютная эувариабельная ЭЦД — рост экстрациркадианной вариабельности уравновешен снижением ЦР, поэтому SD статистически не изменяется (ДАД, АДср, СО);

3-я — абсолютная гиповариабельная ЭЦД — снижение амплитуды ЦР происходит в большей степени, нежели прирост экстрациркадианной вариабельности, что влечет за собой *снижение SD функции* (температура);

4-я — относительная ЭЦД — возрастные тренды экстрациркадианной и циркадианной вариабельности прямо пропорциональны, при этом снижение амплитуды ЦР происходит в наибольшей степени, вследствие чего SD с *возрастом резко падает* (ЧСС, МОК).

Таким образом, комплексные изменения временной организации в процессе онтогенеза все же имеют ряд общих закономерностей, которые могут быть обобщены в виде целостной теории. Еще в 1980 г. Г. Д. Губин обосновал концепцию «волчка», согласно которой амплитудно-фазовые параметры циркадианной организации испытывают направленные изменения в онтогенезе, которые могут быть представлены в виде спирали. Каждый

оборот ее — амплитуда ЦР в условные сутки, которая постепенно возрастает в процессе развития (наращивание амплитуд ЦР за счет синхронизации отдельных процессов при становлении циркадианной системы [6, 8, 64, 65]). Своего рода эквilibrium достигается в зрелом возрасте, а затем, на поздних этапах онтогенеза, происходит постепенное сокращение оборотов спирали (угасание



циркадианной осцилляций, рис. 2). Согласно концепции «волчка», факторы, дестабилизирующие амплитудно-фазовый циркадианний эквilibrium, потенциально пагубны и способствуют снижению продолжительности жизни. Количественные возрастные изменения архитектуры циркадианной временной организации многих фенотипических функций были описаны Г. Д. Губиным и соавт. [6, 8, 9, 11, 12, 32–34]. Приуроченность изменений хроноархитектоники к конкретному возрастному этапу, их гетерохронность использована при разработке критериев биологического возраста человека [8]. Среди маркеров биологического возраста и индивидуального темпа старения принципиально важны те показатели, которые прогredientно изменяются с возрастом и коррелируют с продолжительностью жизни [2].

Обоснованная нами концепция ЭЦД явилась логическим развитием концепции «волчка» с учетом спектральной ХИС ритмов. В основе ЭЦД, вероятно, лежат комплексные системные механизмы, основанные на тонкой модуляции циркадианной архитектуры молекулярно-генетических, биохимических и физиологических механизмов. В обзорной статье [7] нами были обобщены данные о фенотипических проявлениях амплитудно-фазовых нарушений ритмически протекающих процессов на уровне генома, транскриптома и протеома. Показано, что на параметры ЦР (амплитуду, фазу и период) на фенотипическом уровне влияет не только полиморфизм ключевых генетических факторов биологических часов, но и ряд других эпигенетических, посттранскрипционных и посттрансляционных механизмов, которые активно модулируют эти параметры. Даже небольшие изменения τ со стороны одного или нескольких звеньев молекулярно-генетического контура координации биологических часов способны существенно повлиять на параметры многих фенотипических ритмов [1, 7, 16, 29]. Последние данные все больше укрепляют нас в уверенности, что десинхроноз может рассматриваться как самостоятельный фактор снижения неспецифической резистентности и как ее дальнейшее проявление, замыкая, таким образом, порочный круг.

Рис. 2. Графическая модель, иллюстрирующая наиболее общую закономерность динамики амплитуды ЦР в онтогенезе позвоночных (по Г. Д. Губину, 1991)

Но какие именно молекулярно-генетические и морфофункциональные факторы могут лежать в основе описанных выше, а также других проявлений возрастного десинхроноза? За последнее время хронобиология существенно продвинулась в поиске ответов на многие из этих вопросов.

Механизмы возрастного десинхроноза

Циркадианная система млекопитающих сегодня рассматривается как сеть субординируемых осцилляторов с центром в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса [21]. Следуя мультиосцилляторной модели координации циркадианной системы, в формирование возрастного десинхроноза вносят вклад следующие факторы: 1) генерация центральным осциллятором (СХЯ) ритмов пониженной амплитуды; 2) ослабление синхронизации между ведущим внешним датчиком времени, фотопериодизмом и СХЯ; 3) нарушения передачи сигнала от СХЯ к периферическим осцилляторам; 4) утрата пейсмейкерной функции в самих периферических осцилляторах; 5) снижение чувствительности периферических органов к нефотопериодическим временным датчикам; 6) неспособность органов проявлять ЦР вследствие внутренних физиологических причин; 7) ослабление внутренней синхронизации между периферическими тканями и органами и 8) нарушение обратной связи между тканями и центральным осциллятором. В основе всех этих факторов зачастую могут лежать изменения на генетическом уровне — как в центральных, так и периферических клетках.

В упрощенной модели причины возрастных нарушений ЦР могут затрагивать пути афферентной передачи сигнала к СХЯ (сетчатка; нервные пути, ведущие к СХЯ), сами СХЯ, либо же эфферентные пути от СХЯ к рецепторным клеткам и органам. В частности, заслуживают внимания данные о снижении количества специфических меланопсинсодержащих циркадианных фоторецепторов ретиногипоталамического тракта с возрастом [48]. Но именно возрастная динамика структурно-функциональных и молекулярно-генетических изменений со стороны самого центрального осциллятора заслуживает быть рассмотренной более подробно.

Возрастные изменения в центральном осцилляторе (СХЯ)

Для внутренней синхронизации физиологических процессов, должной амплитуды ЦР, его фазовых характеристик, а также для адекватной реакции циркадианной системы на световые импульсы соответствующей интенсивности и длительности, первостепенное значение имеют межклеточные взаимодействия нейронов внутри каждого из СХЯ и парная согласованность импульсов билатеральных СХЯ. Характерной возрастной особенностью физиологических и биохимических функций является «расщепление» ЦР: прирост амплитуды 12-часовых, или циркасемидианных, колебаний на фоне снижения амплитуды самого ЦР. В этом контексте интересна информация, что левое и правое СХЯ могут индуцировать антифазовые осцилляции [67]. Родственные виды животных могут иметь разную степень сопряжения между парными СХЯ, что проявляется в расщеплении ритма активности на две гармоники и соответствует усилению 12-часового компонента. Причиной такого явления может являться генная мутация, вызывающая ослабление парного взаимодействия СХЯ. У таких животных также снижается стабильность τ ритма активности. Усилению 12-часовой гармоники также способствует ослабление синхронности взаимодействия парных СХЯ, поскольку существует возможность затягивающего влияния одного из них на другой, так как каждый из них синхронизирует осцилляции посредством синаптических механизмов [58]. Нарушение взаимодействия парных СХЯ, однако, не является единственно возможной причиной расщепления ЦР. Другие, прежде всего периферические, факторы усиления ультрадианных ритмов будут рассмотрены далее. Кроме того, модельные исследования не исключают существования противофазовых зон внутри каждого из парных СХЯ [72], а в этом случае природа ультрадианных ритмов с периодами, кратными 12-часовому, также отчасти может быть объяснена центральными механизмами.

С возрастом также постепенно снижается способность определенных групп нейронов СХЯ реагировать на фотоимпульсы и обеспечивать синхронизацию ЦС. Но что играет преимущественную роль: снижение способности отдельных нейронов генерировать ритмические осцилляции, уменьшение числа полноценных нейронов или же ослабление качественной стороны связи между ними?

Количество адекватно функционирующих нейронов СХЯ, секретирующих нейропептиды, является важным фактором обеспечения оптимальной циркадианной ритмичности многих функций. Так, иммуноцитохимическими методами было продемонстрировано, что с возрастом снижается амплитуда ритма активности вазопрессин-активных нейронов СХЯ человека и животных, однако общее число этих нейронов, например у крыс, не изменяется [55]. Восстановление ЦР по некоторым показателям (температура, двигательная активность, ритм приема жидкости, содержание в клетках СХЯ м-РНК кортикотропин-рилизинг-фактора) может быть достигнуто путем пересаживания фетальной ткани СХЯ. Причем пересаженные СХЯ способны определять фенотипические особенности некоторых ЦР реципиента.

Со стороны самих нейронов у экспериментальных животных отмечают нарушения ЦР ряда метаболических и нейрофизиологических функций (утилизации глюкозы, содержания м-РНК вазоактивного кишечного полипептида, частоты нейронных импульсов). Было показано снижение с возрастом амплитуды и возрастание вариабельности импульсов отдельных нейронов СХЯ [71]. Посмертное изучение структуры гипоталамуса у человека также обнаруживает снижение количества нейронов у лиц старше 80 лет [40]. Однако на генетическом уровне ритмичность в отдельно взятых нейронах остается сохранной, что подтверждается отсутствием значимых возрастных изменений в параметрах ЦР ключевых генов биологических часов (*Per1* и *Per2*) и их белковых продуктов [68, 71]. Тем не менее, в СХЯ у дневных млекопитающих при отсутствии возрастных изменений экспрессии *Per1* и *Per2* все же обнаруживаются снижение экспрессии *Bmal1* и *Clock*. Также у дневных видов (овцы) при естественных фотопериодических условиях выявлено снижение с возрастом циркадианной амплитуды и среднесуточной продукции ключевого эндогенного хронобиотика мелатонина [19], который осуществляет обратную связь с СХЯ, а также является важным синхронизирующим фактором для ЦР в периферических тканях. Принципиальным элементом этой обратной связи служат мелатониновые рецепторы МТ₁, плотность которых в СХЯ у человека также снижается с возрастом [69].

О венике и его прутьях, или «United we stand — divided we fall»

Действительно, сила — в единстве! Исходя из совокупности накопленных знаний, логично предположить, что именно снижение эффективности коммуникации между нейронами СХЯ служит ведущей причиной возрастных изменений. В последних работах [27, 50] продемонстрировано значительное снижение амплитуды ЦР мультинейронных осцилляций СХЯ *in vivo*, ранее обнаруженное *in vitro*. Амплитуда снижается примерно на 25 % и, преимущественно, за счет меньшей доли активных в дневные часы нейронов у старых животных. Таким образом, постепенная утрата синхронности межнейронных взаимодействий в СХЯ является важнейшим фактором возникновения десинхронизации на уровне центрального осциллятора млекопитающих [26, 27]. Если в более молодом возрасте у мышей осцилляторная активность нейронов максимальна в дневное время, количество активных нейронов имеет характер гауссова распределения вблизи условной акрофазы, то в процессе старения синхронность осцилляций снижается. Все меньшее число нейронов активны днем, все большее — ночью, акрофаза становится более «размытой». При этом на фоне уменьшения амплитуды ЦР активности животных, снижается и его фазовая стабильность, тогда как доля фрагментированных ультрадианных составляющих увеличивается.

Как следует из графиков, представленных в работе [27], в суточном паттерне нейронной активности старых животных также возникает второй пик, находящийся в противофазе к главному пику, что свидетельствует о возникновении циркасемидианного, 12-часового компонента. Значительную роль в утрате межнейронной синхронизации играют медиаторы клеточных взаимодействий и функциональные возможности ионных каналов. Показано, что уровень деполяризации потенциала покоя на мембранах нейронов СХЯ у возрастных животных снижен за счет ночной фазы, что приводит к резкому уменьшению амплитуды, по сути, к нивелированию ЦР деполяризации мембранного потенциала покоя и спонтанной импульсной активности нейронов. Авторы [27] предполагают, что причиной этого могут являться возрастные изменения суточной динамики проводимости калиевых каналов, а именно — уменьшение амплитуды и нивелирование ЦР токов быстрых K^+ -каналов задержанного выпрямления (*fast delayed rectifier*, *FDR* K^+ channels). Диапазон тормозной ГАМКергической

(от ГАМК) модуляции циркадианной амплитуды нейронных токов также снижается, что говорит об уменьшении возможностей синхронизации медиаторами клеточных взаимодействий.

Любопытно, что авторы также обнаружили весьма ранние (уже у годовалых мышей) изменения τ ритма активности по сравнению с последующими изменениями в соотношении фаз активности (сокращение) и покоя (увеличение), которые появляются только в возрасте 21 мес. Примечательно, что, по нашим данным, также рано (уже после 40 лет) начинает изменяться фазовая стабильность ЦР-показателей гемодинамики и смещается на более ранние часы акрофаза ритма температуры тела в онтогенезе человека [32]. Интересными представляются дальнейшие исследования взаимосвязи этих данных с более подробным изучением возрастной динамики хронотипа человека. В частности, ответ на вопрос, в какой мере последовательными или даже синхронными в онтогенезе человека являются постепенная утрата молодежного тренда к «совиным» хронотипам [5, 10, 54] со сдвигом τ ритма активности тех или иных физиологических функций. Сложнее, но оттого не менее интересно, будет найти ответ на вопрос, в какой мере все это может быть взаимосвязано непосредственно с изменениями в нейронах СХЯ и их функциональной консолидации.

Тканевые и клеточные периферические механизмы

Значительный вклад в развитие проявлений возрастного десинхроноза со стороны многих фенотипических (физиологических, биохимических и поведенческих) функций вносят нарушения в эфферентном звене. Условно отнесем сюда и способность СХЯ и эпифиза выступать в качестве модуляторов периферических ЦР — согласовывать фенотипические ритмы с фотопериодическими сигналами, а также поддерживать согласованную архитектуру между ритмами. Существенные возрастные изменения отмечают во взаимной согласованности циклических процессов вышеупомянутых центральных звеньев циркадианной системы с ритмами активности, сна—бодрствования и питания. Именно эти факторы, очевидно, играют ведущую роль в возрастных изменениях температуры тела человека и экспериментальных животных [66]. Важнейшее значение имеет неспособность органов и тканей полноценно воспринимать эффе-

рентную информацию и генерировать на ее основе ЦР соответствующих функций.

Периферические факторы также могут способствовать усилению 12-часового и других ультрадиантных ритмов ($\tau=8, 6, 4$ ч и т. д.). Возможным механизмом является повышение роли вторичных водителей ритма нефотопериодической природы. Действительно, транскрипция многих генов в периферических тканях характеризуется ультрадиантными ритмами [41]. Синхронизатором, действующим на уровне клеточного транскриптома, может являться фактор питания. Многие гены, регулирующие метаболические процессы в печени, в частности обмен липидов, характеризуются ведущим 12-часовым ритмом экспрессии [20]. Ограничение потребления калорий может приводить к разлучению фазы ритмов экспрессии генов в периферических тканях по отношению к их фазе в СХЯ со смещением до 12 ч. Нарастание ультрадиантных гармоник как проявлений ЭЦД ритма температуры тела наблюдают при длительном голодании у крыс [12]. Примечательно, что у животных с потенциально аритмогенными мутациями (*Clock*^{-/-}; *Npas2*^{m/m}; *Bmal*^{-/-}; *Per1/Per2*, *Cry1,2* — двойной нокаут) ликвидация синхронизирующего фактора — чередования света и темноты — на фоне утраты ЦР ведет к возникновению 4–6-часовых гармоник. При объяснении природы ультрадиантных ритмов следует также принимать во внимание гетеротопные и гетерохронные структурные изменения в тех или иных органах и тканях, в разной мере снижающие способность реагировать на синхронизирующие воздействия центров циркадианной системы. Нельзя исключать и роль локальной экспрессии генетических факторов, как, например, появления белкового фактора в плазме у лиц пожилого возраста, способного нарушать ход эндогенных биологических часов клеток фибробластов, изменяя значение τ и положение фазы ЦР фибробластов [51].

Самая очевидная и стабильно наблюдаемая характеристика возрастных изменений ХИС температуры тела и некоторых показателей гемодинамики — межиндивидуальная и внутрииндивидуальная фазовая десинхронизация [8, 32, 34]. Диссеминацию акрофаз наблюдают и в отсутствие изменений среднего положения акрофазы между зрелым и старческим возрастом, а также при незначительных изменениях амплитуды ЦР. Следует особо отметить, что при одинаковом морфофункциональном состоянии СХЯ у одного и того же

индивида изменения со стороны отдельных физиологических функций могут быть выражены в различной степени. Гетерохронность и гетеротопность биологических процессов говорит о необходимости рассматривать в качестве основной причины изменений их ХИС состояние соответствующих периферических органов и их рецепторов. Так, у старых мышей ЦР температуры тела может сохраняться на фоне отсутствия ритма активности [70]. В одной работе активность гена *Per1* была измерена непосредственно в СХЯ, а также в девяти других тканях. При сохранном ЦР, его фаза у пожилых животных была изменена по отношению к внешнему фотопериодизму только в некоторых органах (эпифиз, почки) [71]. Также показано, что СХЯ не могут самостоятельно индуцировать ритмическую экспрессию часовых генов в тех органах, где она по каким-либо причинам прекратилась. Более того, СХЯ контролирует ЦР некоторых периферических функций не напрямую, а опосредованно — через контроль других поведенческих и физиологических ритмов. Если амплитуда последних снизится до некоторой пороговой величины, они не смогут передавать сигнал по эстафете последующим периферическим звеньям. Кроме того, гетерохронность и гетеротопность изменений на уровне клеточных биологических часов может быть обусловлена разнонаправленной возрастной динамикой эпигенетических факторов в различных тканях и органах. Недавно было выявлено, что с возрастом у мышей уровень метилирования промоторов часовых генов *Per1* в желудке снижается, тогда как уровень метилирования промоторов *Cry1* и *Bmal2* в селезенке увеличивается [73].

Если в самих СХЯ гены *Bmal1* и *Clock*, вероятно, играют ведущую роль в развитии проявлений возрастного десинхроноза центрального генеза [30], то в периферических тканях генетические механизмы формирования фенотипических проявлений десинхроноза более многообразны. Важность сохранной функции *Bmal1* в противостоянии возрастному десинхронозу и в долголетию подкрепляется и в исследованиях с нокаутом данного гена. Отсутствие *Bmal* у мышей приводит к утрате ЦР, развитию тяжелого системного десинхроноза на фоне нарушений тканевого гомеостаза, усиленного образования АФК и свободных радикалов, в итоге — к ускоренному старению и резкому сокращению продолжительности жизни [45]. Средняя продолжительность жизни у гомозигот (*Bmal1*^{-/-}) снижается примерно в 3 раза [45]. Кроме того,

дефицит образования белка *Bmal* приводит к серьезным нарушениям в свертывающей системе крови и к повышенному тромбообразованию [60]. Мутация гена *Clock* также приводит к снижению продолжительности жизни, хотя и менее выраженному (~15%), сопровождаясь ускоренным старением в тканях хрусталика и кожи [22]. Возрастная утрата ЦР многими генами, подконтрольными ключевым генам биологических часов, и снижение амплитуды ЦР в хрящевой ткани рассматривают как фактор, тесно взаимосвязанный с развитием остеоартрита [31]. Эндогенные нарушения формирования любого из двух факторов белкового димера *Clock:Bmal* приводят к быстро нарастающей возрастной десинхронизации метаболических процессов в клетках поджелудочной железы с формированием сахарного диабета [49]. Десинхроноз как эндогенного, так и экзогенного происхождения является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [57]. Утрата двухфазового «циркадианного эквilibriumа» активации эпидермальных стволовых клеток (в норме две группы клеток последовательно активируются через 12 ч) вследствие генетических нарушений экспрессии *Bmal1* и/или *Per1,2* истощает ростовой потенциал стволовых клеток и ведет к проявлениям ускоренного старения эпидермиса [43]. С другой стороны, в этой же работе показано, что нокаут гена *Bmal1* снижает канцерогенез плоскоклеточных опухолей у мышей. Аналогично эпигенетическое торможение активности гена *Clock* путем его гиперметилирования может коррелировать со снижением риска рака молочной железы [4]. Однако подобная двуликость геропротекторных и канцерогенных эффектов и *vice versa* не должна обескураживать, так как, в принципе, является атрибутом многих факторов, включая основной естественный хронобиотик мелатонин [3, 14]. Тем более, что подавляющее большинство факторов циркадианного десинхроноза (как эндогенной, так и экзогенной природы) повышает риск развития онкологических заболеваний [4, 5, 25, 57].

Амплитудно-фазовые возрастные нарушения в работе ключевых генов биологических часов были выявлены в ряде работ, в которых также были продемонстрированы гетерохронность и гетеротопность возрастной инволюции амплитуды экспрессии *Bmal1* в различных отделах головного мозга и периферических тканях [23, 70]. В гипофизе у приматов также наблюдают незначительные разнонаправленные ранние возрастные изменения ЦР

экспрессии генов *Per2* (незначительное снижение) и *Bmal1* (небольшое повышение), которые проявляются уже после завершения пубертатного периода и у старых животных далее не усугубляются [59]. На уровне транскриптома обнаружена разнонаправленная возрастная динамика содержания м-РНК генов биологических часов в бурой и белой жировой ткани мышей линии *C57BL/6J*. При сохранном ЦР *Bmal1* м-РНК у старых животных наблюдали активацию (вероятно, компенсаторную) транскрипции *CRY1* и *REV-ERB α* м-РНК [61]. При этом в белой жировой ткани эпидидимиса амплитуда ЦР *CRY1* м-РНК снижена, а в бурой жировой ткани — повышена, однако при явно возросшей вариабельности этого уровня в часы наиболее активной транскрипции, что также характерно для *REV-ERB α* м-РНК в белой жировой ткани эпидидимиса. По сути, данное исследование иллюстрирует ЭЦД на уровне тканевого транскриптома, а также гетеротопность и гетерокаффентность ее проявлений.

Разная выраженность проявлений десинхронизации в тканях и органах, а также в неравной мере выраженное снижение скорости ресинхронизации с возрастом может быть объяснено рядом причин: например, преобладанием моносинаптических входных сигналов над полисинаптическими [24]; тканеспецифичностью входных сигналов от нейронов СХЯ различной локализации [44], а также разной зависимостью той или иной ткани от синхронизаторов фотопериодической и нефотопериодической природы [21].

В последних работах, также иллюстрирующих гетерохронность и гетеротопность возрастной инволюции ЦР в различных органах и тканях, было показано, что в разной мере замедленная ресинхронизация ритмов в периферических тканях сопровождается повышенной лабильностью ответа со стороны нейронов СХЯ [56]. В результате такой повышенной возбудимости, однако, амплитуда ЦР осцилляций СХЯ оказывается сниженной. Действительно, элиминация доминирующего синхронизирующего фактора способна вызвать органо- и тканеспецифическую перестройку фазы ритмов под вторичные синхронизаторы [63].

Кроме того, в клетках некоторых тканей наблюдаются возрастные нарушения в механизмах передачи сигнала с рецепторов через системы вторичных мессенджеров, что, так или иначе, затрагивает параметры ритмов экспрессии ряда часовых генов. Например, об этом говорит весьма ограни-

ченная способность фибробластов и гладкомышечных клеток у старых животных восстанавливать нарушенную передачу сигнала в ответ на индукцию каталитического компонента теломеразы по сравнению с клетками молодых животных [4].

Самостоятельный интерес представляет изучение возрастных особенностей и первичных нарушений структуры сна в развитии возрастного десинхроноза и проявлений ЭЦД среди физиологических функций. Фрагментация сна с формированием ультрадианного паттерна и изменением спектрального состава ЭЭГ [18, 52] у пожилых лиц может быть взаимосвязана со структурно-функциональными изменениями в СХЯ и других структурах головного мозга и усиливать ЭЦД физиологических ритмов, для которых архитектура ритма активности и сна—бодрствования является определяющей. Примечательно, что утрата синхронизации между фазой сна и ритмом продукции мелатонина приводит к нивелированию ЦР в экспрессии значительной доли генов клеток крови [15]. Из результатов данной работы также следует, что регуляция многих генов в периферических тканях может зависеть от своевременности и синхронности трех сигнальных систем — ритмов продукции мелатонина, температуры тела и фазы сна. Немаловажно, что ритмы продукции мелатонина и кортизола сами по себе способны координировать экспрессию ряда генов [53].

Кроме того, изменения продолжительности сна в обе стороны от оптимума в 7–8 ч (слишком короткий либо слишком продолжительный) коррелируют с повышенным риском онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Кроме того, было выявлено, что продолжительность сна у женщин до 50 лет коррелирует с длиной теломер в лейкоцитах [46] и среди мужчин — вне зависимости от возраста [42]. Установлена корреляция между четким режимом сна и его качеством, а также между четким режимом дня, ритмом двигательной активности и качеством сна [74]. Мы разделяем мнение авторов, что с помощью режима сна укрепляются поведенческие ЦР. Действительно, стабильная фаза сна должна обеспечить противодействие усиливающимся с возрастом проявлениям ЭЦД — снижению стабильности физиологических ритмов цикл от цикла.

Вероятно, не только генетический полиморфизм ключевых генов биологических часов и тесно с ними взаимосвязанных оказывает влияние на исходную стабильность ЦР и их возрастную ди-

намику. Так, трансгенная линия мышей *αMURА*, имеющая высокую продолжительность жизни и сохраняющая с возрастом высокоамплитудные ЦР метаболических процессов, потребления пищи и температуры [28], характеризуется и сохранением стабильного и близкого к $\tau=24$ ч «точного» циркадианного периода [38]. Добавление экзогенного хронобиотика мелатонина также может снижать степень возрастных метаболических нарушений [62].

Согласно концепции ЭЦД, циркадианный эквilibrium достижим только при условии достаточной стабильности τ . Действительно, в ряде последних работах показано, что рост отклонения τ эндогенного ритма двигательной активности в обе стороны от точного значения $\tau=24$ ч сопровождается снижением продолжительности жизни мышей. И наоборот, стабильный $\tau \sim 24$ ч коррелирует с более высокой продолжительностью жизни. Генетическая обусловленность свободнотекущего периода, близкого к $\tau=24$ ч («точного периода»), возможно, является фактором устойчивости к возрастному десинхронозу [70]. Позднее группой других ученых было продемонстрировано, что способность к поддержанию стабильного τ , близкого к 24 ч, служит хорошим предиктором долголетия у мышей [47]. В данной работе также установлено, что более длинный τ (>24 ч) взаимосвязан с увеличением массы тела, снижением уровня метаболизма и физической активности, однако не коррелирует непосредственно с продолжительностью жизни. Именно отклонения τ в обе стороны от 24 ч сопряжены со снижением продолжительности жизни. В дальнейших исследованиях особенно интересно будет установить, распространяется ли на человека зависимость точного периода ЦР с продолжительностью жизни, а также в какой мере продолжительность и структура сна и его возрастные особенности обусловлены хронотипом и насколько они взаимосвязаны с величиной и точностью индивидуального τ .

Литература

1. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 2. С. 57–72.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
3. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 9. № 4. С. 52–76.
4. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалёв А.В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы // Вопр. онкол. 2013. № 3. С. 302–313.
5. Борисенков М.Ф. Хронотип человека на Севере // Физиология человека. 2010. Т. 3. № 3. С. 117–122.
6. Губин Д.Г. Циркадианная организация биологических процессов в фило- и онтогенезе позвоночных // В кн. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицина, 1989. С. 70–82.
7. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 65–87.
8. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Биоритмы и возраст // Успехи физиол. наук. 1991. Т. 22. С. 77–96.
9. Губин Д.Г., Герловин А.Ш. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных. Новосибирск: Наука, 1980.
10. Губин Д.Г., Чибисов С.М. К вопросу об изменении часовых поясов и о переходе на летнее время в РФ // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2010. № 2. С. 64–68.
11. Губин Д.Г., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации биологических систем // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. С. 67–73.
12. Губин Д.Г., Губин Д.Г., Рыбина С.В., Рыбак А.В. Структура индивидуальных биоритмов ректальной температуры крыс в норме и в условиях голодания // Бюл. экспер. биол. 1994. Т. 117. № 6. С. 656–657.
13. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей. М.: Монография, 2013.
14. Anisimov V.N. Effects of exogenous melatonin — a review // Toxicol. Pathol. 2003. Vol. 31. № 6. P. 589–603.
15. Archer S.N., Laing E.E., Möller-Levet C.S. et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome // PNAS (January 2014). doi: 10.1073/pnas.1316335111.
16. Aschoff J., Weaver R. Human circadian rhythms: a multioscillatory system // Fed. Proc. 1976. Vol. 35. P. 2326–2332.
17. Bass J., Takahashi J.B. Circadian integration of metabolism and energetics // Science. 2010. Vol. 330. № 6009. P. 1349–1354.
18. Brown S.A., Schmitt K., Eckert A. Aging and Circadian Disruption: Causes and Effects // Aging. 2011. Vol. 3. № 8. P. 1–5.
19. Carcangiu V., Mura M.C., Parmeggiani A. et al. Daily rhythm of blood melatonin concentrations in sheep of different ages // Biol. Rhythm Res. 2013. Vol. 44. № 6. doi:10.1080/09291016.2013.781317.
20. Cretenet G., Le Clech M., Gachon F. Circadian clock-coordinated 12 hr period rhythmic activation of the *ire1 α* pathway controls lipid metabolism in mouse liver // Cell Metab. 2010. Vol. 11. P. 47–57.
21. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks // Ann. Rev. Physiol. 2010. Vol. 72. P. 517–549.
22. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice // Aging. 2010. Vol. 2. P. 936–944.
23. Duncan M.J., Prochot J.R., Cook D.H. et al. Influence of aging on *Bmal1* and *Per2* expression in extra-SCN oscillators in hamster brain // Brain Res. 2013. Vol. 1491. P. 44–53.
24. Egli M., Bertram R., Sellix M.T., Freeman M.E. Rhythmic secretion of prolactin in rats: action of oxytocin coordinated by vasoactive intestinal polypeptide of suprachiasmatic nucleus origin // Endocrinology. 2004. Vol. 145. P. 3386–3394.
25. Erren T.C., Morfeld P. Shift work and cancer research: A thought experiment into a potential chronobiological fallacy of past and perspectives for future epidemiological studies // Neuroendocr. Lett. 2013. Vol. 34. № 4. P. 282–286.
26. Farajnia S., Deboer T., Rohling J.H.T. et al. Aging of the Suprachiasmatic Clock // The Neuroscientist. 2013. doi: 10.1177/1073858413498936.

27. *Farajnia S., Michel S., Deboer T. et al.* Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 5891–5899.
28. *Froy O., Miskin R.* Effect of feedings on circadian rhythms: Implications for aging and longevity // *Aging.* 2010. Vol. 2. № 1. P. 7–27.
29. *Gerard C., Novak B.* microRNA as a potential vector for the propagation of robustness in protein expression and oscillatory dynamics within a ceRNA network // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. №12: e83372. doi:10.1371/journal.pone.0083372.
30. *Gibson E.M., Williams W. P. III, Kriegsfeld L.J.* Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity // *Exp. Geront.* 2009. Vol. 44. P. 51–56.
31. *Gossan N., Boot-Handford R., Meng Q.-J.* Ageing and osteoarthritis: a circadian-rhythm connection // *Biogerontology.* 2014. doi:10.1007/s10522-014-9522-3.
32. *Gubin D., Gubin G.* A circadian to extra-circadian variance transposition of human body temperature with advancing age // *Chronobiol. Int.* 1999. Vol. 16. P. 41.
33. *Gubin D., Gubin G.* Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring // *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18. P. 1106.
34. *Gubin D.G., Gubin G.D., Waterhouse J., Weinert D.* The circadian body temperature rhythm in the elderly. Effect of single daily melatonin doses // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23. P. 639–658.
35. *Gubin D., Cornelissen G., Halberg F. et al.* Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny // *Scripta med.* 1997. Vol. 70. P. 207–216.
36. *Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al.* Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) — mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy // *Wild Heart J.* 2013. Vol. 5. №4. P. 285–306.
37. *Gubin D., Gubin G., Cornelissen G. et al.* The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging // *In Vivo.* 1997. Vol. 11. № 6. P. 485–494.
38. *Gutman R., Genzer Y., Chapnik N. et al.* Long-lived mice exhibit 24 h locomotor circadian rhythms at young and old age // *Exp. Geront.* 2011. Vol. 46. P. 606–609.
39. *Herold M., Cornelissen G., Rawson M. et al.* About-daily (circadian) and about-weekly (circaseptan) patterns of human salivary melatonin // *J. Anti-Aging Med.* 2000. Vol. 3. № 3. P. 263–267.
40. *Hofman M.A., Swaab D.F.* Living by the clock: The circadian pacemaker in older people // *Aging Res. Rev.* 2006. Vol. 5. P. 33–51.
41. *Hughes M.E., DiTacchio L., Hayes R. et al.* Harmonics of circadian gene transcription in mammals // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5. e1000442.
42. *Jackowska M., Hamer M., Carvalho L.A. et al.* Short sleep duration is associated with shorter telomere length in healthy men: findings from the Whitehall II Cohort Study // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. e47292.
43. *Janich P., Pascual G., Merlos-Suárez A. et al.* The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity // *Nature.* 2011. Vol. 480. № 7376. P. 209–214.
44. *Kalsbeek A., Perreau-Lenz S., Buijs R.M.* A network of (autonomic) clock outputs // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23. P. 521–535.
45. *Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y. et al.* Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock // *Genes Dev.* 2006. Vol. 20. P. 1868–1873.
46. *Liang G., Schernhammer E., Qi L. et al.* Associations between rotating night shifts, sleep duration, and telomere length in women // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. e23462.
47. *Libert S., Bonkowski M.S., Pointer K. et al.* Deviation of innate circadian period from 24 h reduces longevity in mice // *Aging Cell.* 2012. Vol.11. P. 794–800.
48. *Lupi D., Semo M., Foster R.G.* Impact of age and retinal degeneration on the light input to circadian brain structures // *Neurobiol. Aging.* 2012. Vol. 33. P. 383–392.
49. *Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D. et al.* Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes // *Nature.* 2010. Vol. 466. P. 627–631.
50. *Nakamura T.J., Nakamura W., Yamazaki S. et al.* Age-related decline in circadian output // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 10201–10205.
51. *Pagani L., Schmitt K., Meier F. et al.* Serum factors in older individuals change cellular clock properties // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 7218–7223.
52. *Putilov A.A., Münch M.Y., Cajochen C.* Principal Component Structuring of the Non-REM Sleep EEG Spectrum in Older Adults Yields Age-Related Changes in the Sleep and Wake Drives // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. № 3. P. 280–293.
53. *Reddy T.E., Gertz J., Crawford G.E. et al.* The hyper-sensitive glucocorticoid response specifically regulates period 1 and expression of circadian genes // *Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 32. № 18. P. 3756–3767.
54. *Roenneberg T., Kuehne T., Pramstaller P. P. et al.* A marker for the end of adolescence // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. № 24. P. 1038–1039.
55. *Roozendaal B., Van Gool W.A., Swaab D.F. et al.* Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging // *Brain Res.* 1987. Vol. 409. P. 259–264.
56. *Sellix M.T., Evans J.A., Leise T.L. et al.* Aging differentially affects the re-entrainment response of central and peripheral circadian oscillators // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32. № 46. P. 16193–16202.
57. *Shanmugam V., Wafi A., Al-Taweel N., Büsselberg D.* Disruption of circadian rhythm increases the risk of cancer, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *J. Local Global Hlth Sci.* 2013. Vol. 3. doi:10.5339/jlghs.2013.3.
58. *Shirakawa T., Honma S., Honma K.* Multiple Oscillators in the Suprachiasmatic Nucleus // *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18. P. 371–388.
59. *Sitzmann B.D., Lemos D.R., Ottinger M.A., Urbanski H.F.* Effects of age on clock gene expression in the rhesus macaque pituitary gland // *Neurobiol. Aging.* 2010. Vol. 31. P. 696–705.
60. *Somanath P.R., Podrez E.A., Chen J. et al.* Deficiency in core circadian protein Bmal1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype // *J. Cell Physiol.* 2011. Vol. 226. P. 132–140.
61. *Sutton G.M., Ptitsyn A.A., Floyd Z.E. et al.* Biological aging alters circadian mechanisms in murine adipose tissue depots // *Age.* 2013. Vol. 35. P. 533–547.
62. *Vinogradova I., Anisimov V.* Melatonin prevents the development of metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // *Biogerontology.* 2013. Vol. 14. P. 401–409.
63. *Vujovic N., Davidson A.J., Menaker M.* Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295. P. R355–360.
64. *Weinert D.* The temporal order of mammals. Evidence for multiple central and peripheral control mechanisms and for endogenous and exogenous components: some implications for research on aging // *Biol. Rhythm Res.* 2005. Vol. 36. № 4. P. 293–308.
65. *Weinert D.* Ontogenetic development of the mammalian circadian system // *Chronobiol. Int.* 2005. Vol. 22. № 2. P. 179–204.
66. *Weinert D., Waterhouse J.* The circadian rhythm of core temperature: Effects of physical activity and aging // *Physiol. Behav.* 2007. Vol. 90. P. 246–256.
67. *Weinert D., Sturm J., Waterhouse J.* Different behavior of the circadian rhythms of activity and body temperature during resynchronization following an advance of the LD cycle // *Biol. Rhythm Res.* 2002. Vol. 33. № 2. P. 187–198.

68. Weinert H., Weinert D., Schurov I. et al. Impaired expression of the mPer2 circadian clock gene in the suprachiasmatic nuclei of aging mice // *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18. P. 559–565.

69. Wu Y.H., Zhou J.N., Van Heerikhuize J. et al. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2007. Vol. 28. № 8. P. 1239–1247.

70. Wyse C.A., Coogan A.N. Impact of aging on diurnal expression patterns of CLOCK and BMAL1 in the mouse brain // *Brain Res.* 2010. Vol. 1337. P. 21–31.

71. Yamazaki S., Straume M., Tei H. et al. Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 10801–10806.

72. Yan L., Foley N.C., Bobula J.M. et al. Two antiphase oscillations occur in each suprachiasmatic nucleus of behaviorally split hamsters // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. № 39. P. 9017–9026.

73. Zhang L., Lin Q.-L., Lu L. et al. Tissue-specific modification of clock methylation in aging mice // *Europ. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 7. P. 1874–1880.

74. Zisberg A., Nurit Gur-Yaish N., Shochat T. Contribution of routine to sleep quality in community elderly // *Sleep.* 2010. Vol. 33. P. 509–514.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 257–268

D. G. Gubin¹, D. Weinert²

TEMPORAL ORDER DETERIORATION AND CIRCADIAN DISRUPTION WITH AGE.

1. Central and peripheral mechanisms

¹Tyumen State Medical Academy, 52, ul. Odesskaya, Tyumen 625013, Russia; email: dgubin@mail.ru;

²Martin-Luther-Universität, Institut für Biologie/Zoologie, Domplatz 4, 06108 Halle/Saale, Germany

The present review summarizes the current knowledge of gradual deterioration of temporal order in aging humans and other mammals. An obvious consequence of age-dependent circadian disruption in complex mechanisms is extra-circadian dissemination (ECD) that can be observed in overt rhythmic functions. ECD is a variance transposition from circadian to ultradian and infradian frequencies accompanied by a loss of interdaily phase stability. Moreover, heterochronic changes in central and peripheral tissue-specific cellular mechanisms are involved in circadian desynchronization. A multitude of internal factors accounts for cumulative clockwork misalignment. Age-related circadian disruption is a consequence of weaker rhythm generation and the loss of proper orchestration on molecular, tissue and systemic levels, disabling their circadian synchrony and resonance.

Key words: *circadian disruption, aging, longevity, circadian, ultradian, infradian rhythms, suprachiasmatic nucleus, peripheral tissues, clock genes*

Р. Г. Савченко¹, С. А. Костылева¹, В. Н. Одинок¹, Т. Т. Ахметкиреева², Г. В. Беньковская²

СТРЕССО- И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

¹ Институт нефтехимии и катализа РАН, 450075 Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: ink@anrb.ru; ² Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bengal2@yandex.ru

В тестовой ситуации кратковременного теплового стресса для личинок III возраста *M. domestica* из линий, различающихся по продолжительности жизни на стадии имаго, выявлены срочные и отдаленные стрессопротекторные эффекты для девяти новых синтезированных 9 α -гидрокси-5 α -эктистероидов при предварительной контактной обработке. В сравнении с эталонным соединением 20-гидроксиэктизоном, выделенным из сока растения *Serratula coronata*, показано как повышение, так и снижение протекторного эффекта в зависимости от структуры соединений. Выявлена взаимозависимость проявления стрессо- и геропротекторных эффектов у тест-объектов от их генотипических особенностей и структуры эктистероида.

Ключевые слова: эктистероиды, 20-гидроксиэктизон, 9 α -гидрокси-5 α -эктистероиды, *Musca domestica*, стрессопротекторные свойства, геропротекторные свойства, тепловой стресс

Эктистероиды — полигидроксилированные стерины, объединенные общей формулой (рис. 1), являются гормонами линьки и метаморфоза насекомых, ракообразных, а также грибов и нематод. Эти природные соединения в настоящее время составляют обширную группу соединений (более 300), обладающих родственной химической структурой.

Впервые выделенные из насекомых в середине 1950-х гг., эктистероиды спустя 10 лет были обнаружены в высших растениях в многократно более высоких концентрациях (содержание в некоторых видах до 2,5%), что позволило их выделять в достаточных количествах для исследования свойств и проведения химических трансформаций [1, 9, 10]. Установлено, что фитоэктистероиды нетоксичны для теплокровных ($LD_{50}=6,5$ г/кг) и обладают широким спектром физиологически ценных свойств для млекопитающих и человека [7, 9, 14]. На основе наиболее доступного и распространенного эктистероида 20-гидроксиэктизона (20-E) в 1990-х гг. был создан фармакопейный адаптоген «Эктистен» [5]. Способность адаптогенов оптимизировать соотношение инсулин/контринсулярные гормоны позволяет использовать адаптогены для коррекции как углеводного, так и липидного обмена, а также в качестве неспецифических стрессо- и геропротекторных средств [3].

Уникальность структуры молекулы 20-гидроксиэктизона и его доступность из природных источников определили перспективу его химических трансформаций в другие более труднодоступные эктистероиды и их аналоги, востребованные для медицины и сельского хозяйства. Для изучения

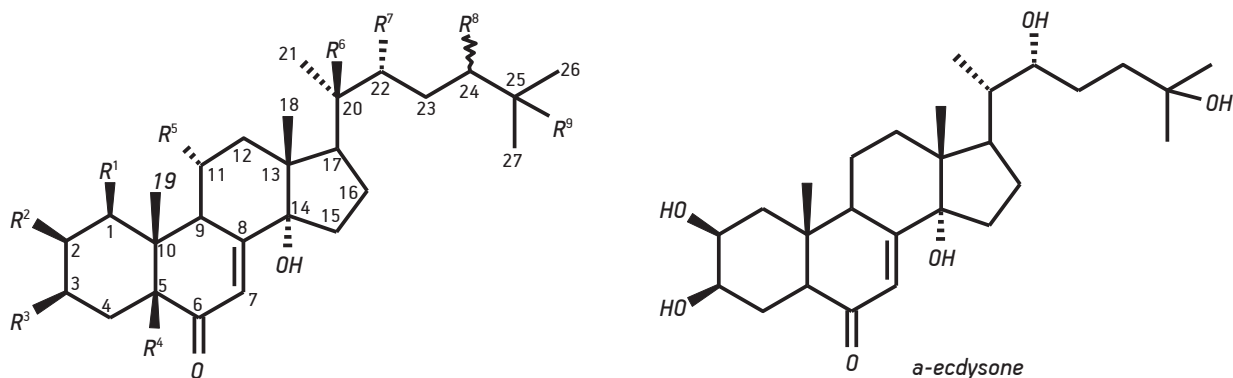


Рис. 1. Общая формула эктистероидов.

R^1-R^5 — заместители в стероидном ядре; R^6-R^9 — заместители в боковой цепи ($R=H$, OH или O -конъюгаты)

биологических свойств впервые проведены скрининговые эксперименты по изучению стрессопротекторной и геропротекторной активности в ряду новых синтетических экидистероидов 5 β -ряда — 20,22-ацетонида 20-Е 4 [11], 20,22-ацетонида 25-дезоксид-20-Е (ацетонида понастерона А) 6 [6] и диацетонида 7,8 α -дигидроаналога 20-Е 8 [17], а также 9 α -гидроксилированных 5 α -экидистероидов 2, 3, 5, 7 [17] и их 7,8 α -дигидроаналогов 9, 10 (рис. 2) [16] в условиях спровоцированного стресса на личинках комнатной мухи (*Musca domestica*), выведенных короткоживущих (*Sh gen*) и долгоживущих (*L gen*) линий. Все перечисленные соединения получены на основе природного 20-гидроксиэкидизона (1) и их свойства изучены в сравнении с ним.

Материалы и методы

Известно, что уровень экзогенных гормонов у насекомых снижается в периоды смены онтогенетических стадий [4, 12]. Использование экспери-

ментальной модели (*Musca domestica*) на разных стадиях онтогенеза позволяет качественно и количественно оценить степень влияния синтетических экидистероидов 2–10 на биологические показатели (сроки и успех развития, плодовитость, продолжительность жизни, устойчивость к стрессорам) в сравнении с истинным эндогенным гормоном (20-гидроксиэкидизон).

Оценка стрессопротекторного действия в ситуации теплового импульсного стресса проведена на личинках комнатной мухи III стадии из линий с сокращенной (линия *Sh gen*, 22–25 сут) и увеличенной (*L gen*, 45–50 сут) [2] продолжительностью жизни. Личинки экспонированы в чашке Петри между фильтрами, импрегнированными водными растворами препаратов ($2 \cdot 10^{-7}$ М). В качестве контрольного образца использовали дистиллированную воду, а в качестве эталона — 20-гидроксиэкидизон (1), выделенный из сока растения *Serratula coronata* растительного происхождения [15]. После одночасовой экспозиции часть личинок подвергали тепловому стрессу (10 мин

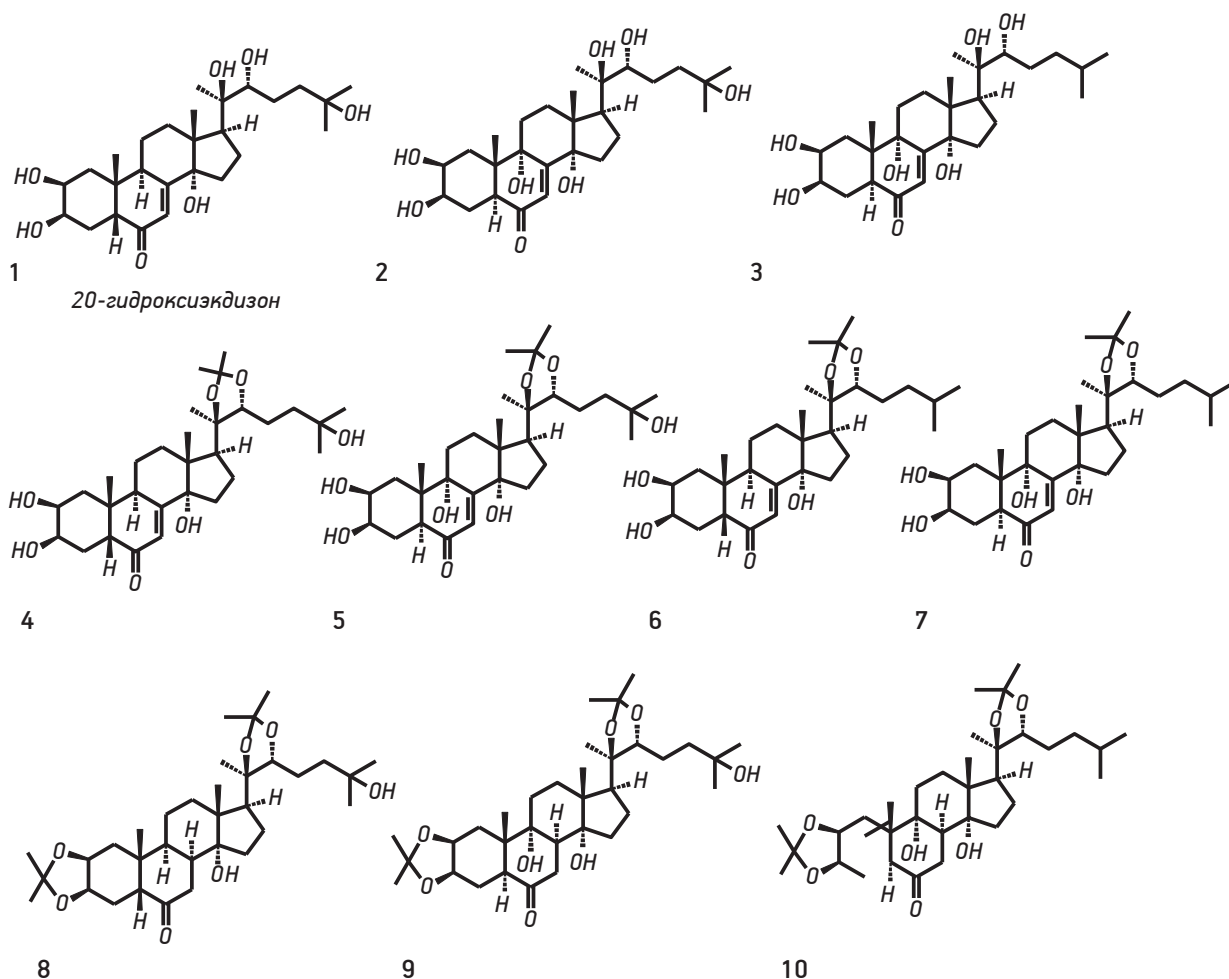


Рис. 2. 20-Гидроксиэкидизон (1) и синтетические экидистероиды 2–10

при +40 °С в термостате «Термит», 15-кратная повторность). Наблюдения за развитием личинок и продолжительностью жизни развившихся имаго продолжали 60 сут. Достоверность различий определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты скрининга на личинках комнатной мухи *Musca domestica*, в ряду синтезированных 20,22-ацетонидных производных экидистероидов 4–7, для соединений 4 и 6 стрессопротекторный эффект коррелирует с эффектом эталонного соединения 1, тогда как для соединений 5 и 7, имеющих дополнительную гидроксильную функцию в положении С(9) кольца В и трансочленение А/В-колец стероидного остова, вызвало некоторое снижение стрессопротекторного эффекта, что особенно заметно для линии короткоживущих мух (*Sh gen*), табл. 1, на стадии как личинки, так и пупария.

Стрессопротекторные эффекты 7,8 α -дигидроэкидистероидов 8–10, имеющих насыщенное кольцо В и отличающихся между собой наличием или отсутствием гидроксильной группы в положении С(9)/С(25), см. рис. 2, в высокой степени зависят от генотипа тест-объекта (различий между линиями по продолжительности жизни и связан-

ных с ними различий в интенсивности репродукции, устойчивости к температурным и токсическим стрессам). Так, для соединений 8 и 9 у линии *Sh gen* отмечено повышение защитного эффекта в сравнении с 20-Е (1), причем для соединения 9, имеющего гидроксильную функцию в положении С(9) насыщенного кольца В, это повышение наиболее заметно на обеих стадиях онтогенеза. В то же время, для соединения 10, отличающегося от соединения 9 отсутствием гидроксильной функции в положении С(25), стрессопротекторный эффект не выражен. Следует отметить, что проявление протекторного эффекта для линии долгоживущих мух (*L gen*), отличающейся как повышенной продолжительностью жизни, так и другими генотипическими характеристиками, отложено до стадии пупария (см. табл. 1).

Отсроченное влияние на продолжительность жизни имаго, развившихся в ходе эксперимента из обработанных личинок, обнаружено для большинства модифицированных соединений, синтезированных на основе биогенного 20-Е (1). Продолжительность жизни насекомых линии *Sh gen* в вариантах без теплового стресса увеличилась у самок на 100–135 %, у самцов — на 112–168 %. Несомненными лидерами этой серии экспериментов оказались соединения 6 и 10, позволившие в 2 раза увеличить продолжительность жизни насекомых после пережитого ими теплового стресса, в частности для самок ли-

Таблица 1

Стрессопротекторный эффект соединений для личинок комнатной мухи при предварительном применении (ситуация теплового стресса)

Соединение	Линия <i>Sh gen</i>		Линия <i>L gen</i>	
	смертность личинок, %	смертность пупариев, %	смертность личинок, %	смертность пупариев, %
Контроль (тепловой стресс без предварительной обработки)	10	6,7	0	33,3
1	0*	10	0	40
2	0*	6,7	0	20*
3	10	11,1	0	60*
4	0*	6,7	0	37,5
5	6	35,7*	0	22,2*
6	0*	10	31,3*	9,1*
7	10	11,1	0	28,6
8	0*	7	0	33,3
9	0*	0*	0	0*
10	10	22,2*	6,7	21,4*

* Достоверное отличие от варианта теплового стресса без предварительной обработки ($p \leq 0,05$)

нии *Sh gen* наблюдали продление жизни до 176–238 % (табл. 2).

Для насекомых линии *L gen* геропротекторный эффект проявлен умеренно и сопоставим с эффектом 20-Е (1). Особи с генотипом, ассоциированным с долгожительством, оказались менее отзывчивыми к действию экидистероидов. Тепловой стресс вызывал у них существенное снижение продолжительности жизни (на 30 % у самок и на 26,5 % у самцов), и сопоставимый компенсирующий эффект (восстановление до уровня контрольной группы) проявился только в вариантах соединений с дополнительной гидроксильной группой ненасыщенного (соединения 2, 7) и насыщенного кольца В — соединения 8 (см. табл. 2).

Таким образом, в результате проведенных биологических экспериментов на модельном объекте *Musca domestica* установлено, что в ряду модифицированных соединений 2–7 (дополнительное наличие 9/25-гидроксильной группы, изменение

конфигурации сочленения колец А/В) на основе 20-Е стрессо- и геропротекторные эффекты согласованы между собой и в высокой степени зависят от генотипа и онтогенетической стадии развития тест-объекта.

В этом отношении 7,8α-дигидропроизводные экидистероидов 8–10, имеющие насыщенное кольцо В и блокированные вицинальные гидроксильные функции, проявляют стабильный стрессо- и геропротекторный эффекты, практически не зависящие от стадии развития и генотипа тест-объекта.

Заключение

Рецепторы экидистероидов универсальны и высоко гомологичны для всех живых существ — от беспозвоночных до человека [13]. Структурное сходство со стероидными гормонами позвоночных и выявленные протекторные для теплокровных эффекты позволяют надеяться, что целенаправлен-

Таблица 2

Отсроченное влияние экидистероидов на продолжительность жизни имаго комнатной мухи

Линия	Соединение	Продолжительность жизни, сут			
		самки, без стресса	самки, стресс	самцы, без стресса	самцы, стресс
<i>Sh gen</i>	Контроль (тепловой стресс без предварительной обработки)	17	13	16	12
	1	12	44	10	11
	2	15	36	12	36
	3	21	13	21	13
	4	12	8	11	8
	5	7	40	8	36
	6	40	43	43	43
	7	38	11	36	11
	8	11	18	11	17
	9	7	10	8	10
	10	34	40	34	41
<i>L gen</i>	Контроль (тепловой стресс без предварительной обработки)	50	35	49	36
	1	27	37	27	44
	2	22	49	20	–
	3	–	33	43	33
	4	36	43	36	43
	5	21	9	20	9
	6	28	17	28	17
	7	16	36	18	35
	8	43	43	36	43
	9	44	35	36	35
	10	9	22	9	21

но модифицированные производные экидистерона могут заменить используемые сейчас анаболики и противовоспалительные препараты, производные от андрогенных стероидов [8]. Полученные нами результаты могут служить основой для дальнейших исследований и целенаправленного создания стрессопротекторных, геропротекторных и адаптогенных соединений, ориентированных на применение с учетом генетических (генотипических) особенностей индивида. Это особо ценно с точки зрения стремительно развивающейся современной концепции персонифицированной медицины.

Литература

1. Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экидистероиды: химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989.
2. Беньковская Г.В., Мустафина Р.Ш. Выявление новой сцепленной с полом мутации ломкости крыльев (*fw*) и *Musca domestica* L. с зависимой от возраста экспрессивностью // Генетика. 2012. Т. 49. № 2. С. 266–269.
3. Володин В., Володина С., Макарова М., Макаров В. Возможность фитотерапевтической коррекции углеводного и липидного обмена с помощью биологически активных добавок к пище, содержащих фитостероиды // Вестн. ИБ. 2010. № 11. С. 2–8.
4. Грунтенко Н.Е. Стресс и размножение насекомых: гормональный контроль // Евроазиат. энтомол. журн. 2008. Т. 7 (Прилож. 1). С. 3–46.
5. Куракина И.О., Булаев В.М. Экидистен — тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. 1990. № 6. С. 16–18.
6. Одинокое В.Н., Савченко Р.Г., Назмеева С.Р. и др. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных

соединений: LXVI. Озонолиз и гидрирование диацетонидов 24,25- и 25,26-ангидро-20-гидроксиэкидизонов. Синтез понастерона А // Журн. орган. химии. 2002. Т. 38. № 4. С. 525–529.

7. Bathori M., Pongracz Z., Phytoecdysteroids — from isolation to their effects on humans // Curr. Med. Chem. 2005. 12. № 1. P. 153–172.
8. Bathori M., Toth N., Hunyadi A. et al. Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids — structure and effects on humans // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 1. P. 75–91.
9. Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects // Phytochemistry. 2001. Vol. 57. P. 325–339.
10. Dinan L., Harmatha J., Volodin V., Lafont R. Phytoecdysteroids: diversity, biosynthesis and distribution // In: Ecdysone: Structures and Function / Ed. Guy Smagghe. Springer, 2009. P. 3–46.
11. Homvisasevongsa S., Chuaynugul A., Chimnoi N., Suksamram A. Stereoselective synthesis and moulting activity of 2,3-diepi-20-hydroxyecdysone and 2,3-diepi-5 α -20-hydroxyecdysone // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. P. 3433–3438.
12. Kozlova T., Thummel C.S. Steroid regulation of post-embryonic development and reproduction in *Drosophila* // Trends Endocr. Metab. 2000. Vol. 11. P. 276–280.
13. Kozlova T., Thummel C.S. Spatial patterns of ecdysteroid receptor activation during the onset of *Drosophila* metamorphosis // Development. 2002. Vol. 129. P. 1739–1750.
14. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an update // J. insect Sci. 2003. Vol. 3(7). P. 1–30.
15. Odinokov V.N., Galyatdinov I.V., Nedopekin D.V. et al. Phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // Insect Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol. 32. P. 161–165.
16. Savchenko R.G., Kostyleva S.A., Kachala V.V. et al. Hydroxylation and epimerization of ecdysteroids in alkaline media: stereoselective synthesis of 9 α -hydroxy-5 α -ecdysteroids // Steroids. 2014. Vol. 88. P. 101–105.
17. Savchenko R.G., Urasaeva Y.R., Galyatdinov I.V. et al. Synthesis of 7,8 α -dihydro-14-deoxyecdysteroids // Steroids. 2011. Vol. 76. P. 603–606.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 269–273

R. G. Savchenko¹, S. A. Kostyleva¹, V. N. Odinokov¹, T. T. Akhmetkireeva², G. V. Benkovskaya²

STRESS-AND GERO PROTECTIVE PROPERTIES OF 20-HYDROXYECDYSONE AND ITS DERIVATIVES

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS, 141, pr. Oktyabrya, Ufa 450075; e-mail: ink@anrb.ru;

² Institute of biochemistry and genetics, USC RAS, 71, pr. Oktyabrya, Ufa 450054; e-mail: bengal2@yandex.ru

The long-term stress protective effects have been revealed among newly synthesized 9 α -hydroxy-5 α -ecdysteroids via a short-term heat stress tests (housefly *Musca domestica*). An increase as well as a reduce of protective effects for synthesized compounds have been demonstrated in comparison with the reference ecdysteroid 20-hydroxyecdysone, which obtained from the juice of *Serratula coronata*. The interdependence between stress- and geroprotective properties of the test models with their genotypic features and the structure of ecdysteroids has been established.

Key words: ecdysteroids, 20-hydroxyecdysone, 9 α -hydroxy-5 α -ecdysteroids, *Musca domestica*, stress protective property, geroprotective property, short-term heat stress

О. И. Мендель, Л. В. Лучихина, В. Мендель

СТАРЕНИЕ И ОСТЕОАРТРОЗ. ХРОНИЧЕСКОЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ СТАРЕНИЕМ И ОСТЕОАРТРОЗОМ (ОБЗОР)

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
117997 Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: olgamendel.15@gmail.com

В настоящей статье представлены обзорные данные о процессах, лежащих в основе старения, и наиболее распространенных возраст-ассоциированных заболеваниях. Особое внимание уделено роли хронического неспецифического воспаления. На основании литературных источников продемонстрировано, что старение и остеоартроз (ОА) имеют одни и те же основные молекулярные и клеточные механизмы, среди которых большую роль играют общие каскады внутриклеточной транскрипции, хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения. Сделан вывод о том, что процесс нормального старения не является болезнью, но делает организм человека, и скелетно-мышечную систему в частности, уязвимым к возраст-ассоциированным изменениям. При этом ряд изменений в организме человека, сопровождающих процесс старения и играющих определенную роль в развитии и прогрессировании ОА, потенциально обратимы, независимо от возраста (например, хроническое неспецифическое воспаление), и их можно рассматривать в качестве возможных точек приложения для эффективной профилактики и комплексной терапии ОА у пожилых людей.

Ключевые слова: старение, остеоартроз, суставной хрящ, воспаление, иммуносенесенсе, инфламейджинг, цитокины, оксидативный стресс, метаболические нарушения

Остеоартроз (ОА) — самое частое в мире заболевание суставов и одна из лидирующих причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослых [6, 7, 27]. Возраст, как и в случае других возраст-ассоциированных заболеваний, является наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования ОА [21, 49, 75]. С точки зрения возрастной патологии, ОА — заболевание с высоким уровнем коморбидности [5, 20, 61, 68]. Исследованиями установлено, что коморбидная патология существенно усугубляет нарушение физической функции и обуславливает более высокую смертность у больных ОА [37, 55]. Существует прямая зависимость между числом заболеваний и продолжительностью и качеством

жизни: чем больше заболеваний накапливается у человека, тем выше степень их влияния на тяжесть течения друг друга и, в результате, на качество жизни и жизненный прогноз [29]. В силу того, что население нашей планеты неуклонно стареет, проблема ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний приобретает все большее экономическое и социальное значение для современного общества [71].

По данным ВОЗ, в 2014 г. численность мирового населения достигла более 7 млрд человек. Пожилые люди составляют самую быстро растущую возрастную группу в мире. В период с 1994 по 2014 г. число людей 60 лет и старше в абсолютном выражении увеличилось почти вдвое, и сегодня эта возрастная группа по численности превосходит количество детей младше 5 лет. В 2014 г. доля людей 60 лет и старше в мире увеличилась до 12 % по сравнению с 9 % в 1994 г., а к 2050 г., как ожидается, она достигнет 21 %. В 2014 г. годовой прирост населения в возрасте 60 лет и старше превысил темпы роста общей численности населения почти в 3 раза. При этом увеличивается доля «людей позднего пожилого возраста» (80 лет и старше), в 2014 г. среди пожилого населения она составила 14 %, а к 2050 г. прогнозируется ее увеличение до 19 % [6].

Старение — закономерный биологический процесс, развивающийся с возрастом и проявляющийся постепенным снижением приспособительных возможностей организма. Различают физиологическое и преждевременное старение. Изменения, связанные с нормальным старением, могут играть существенную роль в развитии той или иной патологии. Различают заболевания, ассоциированные со старением (*aging-dependent*), или с возрастом (*age-dependent*). К ассоциированным с возрастом заболеваниям относят некоторые генетически детерминированные заболевания (например, болезнь Хантингтона), поскольку эти заболевания

предсказуемо проявляются в определенные годы. Преждевременное старение, как более раннее старение, характеризуется развитием у человека иммунной недостаточности, функциональных нарушений, патологических изменений и ассоциированных со старением заболеваний [2]. Чаще всего у пожилых людей с разной степенью выраженности клинической симптоматики и в разных сочетаниях встречаются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, сосудистые заболевания мозга, дегенеративные заболевания нервной системы со снижением когнитивной функции, обструктивные заболевания легких, неопластические процессы, остеопороз, ОА, депрессия и др. [4]. Согласно данным Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, в возрасте старше 50 лет хронические заболевания имеют место у 79% американского населения [20].

Хроническое неспецифическое воспаление и его роль в старении

По мере развития науки и накопления новых знаний становится все более ясным, что старение и основные хронические возрастные заболевания имеют одни и те же основные молекулярные и клеточные механизмы [10, 30, 31]. В первую очередь, они сопряжены со слабовыраженным хроническим системным воспалением (рисунок). Для обозначения данного феномена группой ученых во главе с Клаудио Франчески предложен термин — **inflammaging/инфламейджинг** (англ. *inflammation* — воспаление + старение) [31]. Сегодня инфламейджинг представляет собой широко принятую теорию старения. По основным признакам инфламейджинг значительно отличается от острого воспаления: оно является хроническим, слабо выраженным, протекает бессимптомно и контролируется. Инфламейджинг характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-6*, *IL-18* и *TNF-α*. Содержание этих цитокинов увеличивается с возрастом. У пожилых людей по сравнению с молодыми людьми нередко выявляется повышение в 2–4 раза уровня циркулирующих в крови *IL-6*, *TNF-α*, *C-РБ* и сывороточного амилоида *A* [38, 42]. Глобальное возрастное системное воспаление во многих органах, в том числе в жировой ткани и ЦНС, принимает участие в патогенезе большинства ассоциированных заболеваний [30], однако до сих пор остается окончательно не выясненным, являются ли эти состояния причиной или следствием возрастного воспаления (см. рисунок).

Повышенный уровень провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкинов (*IL-6*, *IL-18*), высоко коррелирует с ожирением, сердечно-сосудистой патологией и нейродегенеративными заболеваниями [38]. Установлено, что жировая ткань является активным метаболическим органом. Она продуцирует и аккумулирует не только гормональные вещества, но и целый ряд провоспалительных цитокинов (*TNF-α*, *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, трансформирующий фактор роста (*TGF*), лептин, адипонектин, резистин, ангиотензиноген) и протромботических факторов (ингибитор активации плазминогена-1 /*PAI-1*), что дает основание расценивать ожирение как слабовыраженное воспалительное состояние [51]. Воспаление является одним из центральных патогенетических механизмов на всех этапах развития атеросклероза и его осложнений [69]. У больных ИБС имеет место существенное повышение уровня *IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-12* и *IL-18*, причем уровень *IL-6* выше у пациентов с инфарктом миокарда [61]. При нейродегенеративных заболеваниях содержание провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с клинической симптоматикой заболевания: так, у пациентов с клинической симптоматикой болезни Альцгеймера при аутопсии мозга выявляют существенно более высокие уровни провоспалительных цитокинов, чем у лиц с болезнью Альцгеймера без клинических проявлений [33].

Какие механизмы задействованы в развитии возраст-ассоциированного хронического воспаления, пока окончательно не установлено. В качестве возможных механизмов рассматривают дисрегуляцию сигнального пути транскрипционного ядерного фактора каппа-би (*NF-κB*), нарушение функции митохондрий, приводящее к чрезмерному образованию АФК, накопление стареющих



Взаимосвязь возраста, воспаления и хронических заболеваний, ассоциированных со старением

клеток, а также снижение с возрастом аутофагии [38]. Базовым фактором развития возрастного хронического воспаления является общее старение системы иммунитета, обозначаемое термином **immunosenescence** — **иммуносенесценсе** (старение иммунитета) [17, 18]. Старение иммунитета характеризуется снижением способности иммунной системы отвечать на воздействие чужеродных антигенов, а также снижением способности поддерживать толерантность к аутоантигенам. Старение врожденного иммунитета проявляется, в первую очередь, снижением продукции клеточного супероксида и способности клетки к фагоцитозу. Старение приобретенного иммунитета характеризуется инволюцией тимуса и снижением ответа на новые антигенные стимулы, изменением клеточной памяти.

Постоянная экспозиция набора антигенов (бактериальных, вирусных, экзогенных и эндогенных аутобелков) приводит к постепенному снижению активности наивных *T*-лимфоцитов. При этом накапливаются *T*-клетки памяти и эффекторные *CD8+*, *CD28-T*-клетки, которые секретируют повышенное количество провоспалительных цитокинов. Также существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает неустойчивые кооперативные взаимодействия провоспалительного ответа и активности противовоспалительных белков. С этой точки зрения инфламейджинг рассматривают как следствие ремодулирования врожденной и приобретенной иммунной систем, результатом которого является хроническая продукция воспалительных цитокинов. Таким образом, старение связано со сложной реконструкцией иммунной системы, часто в направлении ослабления иммунной компетенции, и, следовательно, связано с парадоксальным сосуществованием хронического воспаления и иммунодефицита.

Определенную роль в развитии инфламейджинга отводят транскрипционному фактору *NF-κB*, принимающему участие в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в иммунный ответ, дифференциацию клеток, апоптоз, воспаление и онкогенез [23, 63]. *NF-κB* является центральным компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс и воспаление. Хроническую активацию *NF-κB* наблюдают при многочисленных возрастных заболеваниях, в том числе при ОА, мышечной атрофии, рассеянном склерозе, атеросклерозе,

сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, деменции, остеопорозе и раке [11, 70].

Процесс старения организма тесно связан также с нарушением функции эндокринной системы — изменением экскреции гормонов (эстрогенов, прогестерона, инсулина, глюкагона, андрогенов, тестостерона, тироксина, глюкокортикоидов, адреналина, кортизола, минералокортикоидов) и факторов роста (ФР). ФР — биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференциацию различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки [32, 41]. ФР продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях, а эффекты ФР реализуются через паракринные и аутокринные механизмы. Система ФР включает: полипептидные ростовые факторы; специфические клеточные рецепторы; связывающие белки, регулирующие количество ФР, действующие на клетки-мишени. Основные ФР: инсулиноподобные факторы роста, эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующие факторы роста, колониестимулирующий фактор роста, фактор роста нервов [3].

Развитию хронического воспаления и прогрессированию различных заболеваний может способствовать имеющееся при старении усиление окислительного стресса [2, 40]. Хорошо известно, что старение связано с увеличением в тканях уровня циркулирующих в крови АФК, а также со снижением противокислительной способности. Повышенный уровень АФК может способствовать развитию возрастных изменений в клетках и тканях за счет окислительного повреждения белков, липидов и ДНК. Источниками АФК, способствующими развитию окислительного стресса и окислительного повреждения, могут быть как свободные радикалы, образующиеся как побочные продукты аэробного метаболизма, так и АФК, генерирующиеся в ответ на специфические стимулы, например факторы роста и цитокины. АФК, высвобождающиеся во время воспаления, вызывают, в свою очередь, окислительные повреждения, а также способствуют высвобождению дополнительных *inflammaging* цитокинов [10, 30, 34].

Немалую роль в патогенезе старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом, играет накопление в различных тканях продуктов гликации коллагена, так называемых AGE-продуктов (*Advanced Glycation Endproducts*) [50]. Конечные продукты гликирования, образующиеся при

неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса. Внеклеточное накопление AGE-продуктов изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. Они атакуют долгоживущие белки, преимущественно коллаген, связываются с ними и повреждают их, нарушая их функциональные свойства. Более того, они являются триггерами воспаления — могут активировать клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и АФК. Формирование AGE-продуктов приводит к активации различных сигнальных путей при участии серии рецепторов, находящихся на поверхности клеток [57].

Из AGE-рецепторов наиболее изучен мультилигандный рецептор для продуктов конечного гликозилирования (*RAGE*). *RAGE* экспрессируется в небольших количествах в нормальных тканях, но в случае дисрегуляции он активируется в местах накопления. *RAGE* может играть двойную роль в воспалительной реакции: с одной стороны, взаимодействие *RAGE* на поверхности лейкоцитов или эндотелиальных клеток (*ECS*) с его лигандами приводит к активации клеток с участием фактора транскрипции *NF-κB*; с другой стороны, на эндотелиальных клетках *RAGE* могут функционировать в качестве адгезивного рецептора, который непосредственно взаимодействует с лейкоцитарными *SS2*-интегринами, тем самым напрямую вовлекаясь в рекрутинг воспалительных клеток [22].

Изменения в костно-мышечной системе, обусловленные процессом старения

Возрастные изменения, способствующие развитию ОА, происходят как в тканях самого сустава, так и в окружающих и функционально сопряженных с ним структурах опорно-двигательного аппарата [49]. Изменения в хрящевой ткани сустава, обусловленные старением, на макроскопическом уровне включают: истончение хряща, пожелтение, износ поверхности и появление шероховатостей. Износ поверхности и шероховатость появляются в областях, испытывающих особые нагрузки; особенно ярко это наблюдается в коленном суставе и области коленной чашечки. На молекулярном уровне это проявляется постепенной потерей хрящевого матрикса, уменьшением гидратации хряща, изменением количества и качества хрящевых клеток [48]. D. Parsch и соавт. при исследовании *in vivo* хондроцитов у людей старшего возраста выявили укорочение в них теломер [58]. Некоторые

исследователи предполагают, что этот феномен связан с повреждением ДНК вследствие воздействия АФК [52]. Существенно меняется и функциональная активность хрящевых клеток [48].

Регуляция функции хондроцитов осуществляется сложным комплексом гуморальных механизмов путем их взаимодействия с рецепторным аппаратом хрящевых клеток. Метаболическую активность хондроцитов регулируют сигналы, генерируемые различными биологически активными веществами — цитокинами, факторами роста и др. Под их влиянием повышается либо снижается интенсивность биосинтетических процессов в хряще, активируются или ингибируются матриксные металлопротеиназы (*ММР*), играющие ведущую роль в процессах деградации матрикса. Цитокины, принимающие участие в метаболизме хрящевой ткани, условно подразделяют на две группы. Первая включает цитокины, проявляющие анаболическую активность, — инсулиноподобный фактор роста-1 и трансформирующий фактор роста-3. Они стимулируют пролиферацию хондроцитов, синтез протеогликанов, коллагеновых волокон. Вторая включает цитокины, стимулирующие катаболические процессы во внеклеточном матриксе: *IL-1*, *TNF* и лейкоцитарный ингибиторный фактор. Эти вещества подавляют синтез протеогликанов и коллагена, стимулируют процесс продуцирования *ММР*, свободных радикалов, простагландина *E2*, индуцируют процессы деградации хряща, а также резорбции костной ткани и синовиального воспаления.

В норме процессы синтеза и деградации внеклеточного матрикса, регулируемые хондроцитами, сбалансированы. Старение хондроцитов приводит к изменению активности и экспрессии регуляторных белков, контролирующих рост и пролиферацию [58]. Хондроциты стареющего хряща начинают проявлять более выраженную катаболическую и менее выраженную анаболическую активность. С. В. Forsyth и соавт. установили, что продукция хондроцитами цитокинов и *ММР* также меняется: стимуляция культуры клеток, взятых у пожилых людей, катаболическим цитокином *IL-1β* привела к секреции большого количества *ММР-13*, главного медиатора расщепления коллагена 2-го типа [28].

Также в исследованиях показано, что в стареющих хондроцитах снижается пролиферативный и анаболический ответ на воздействие факторов роста. Так, Р. А. Guette и соавт. выявили связанное с возрастом уменьшение нормального митогенного ответа клеток на воздействие нескольких

различных факторов роста [35]. Таким образом, суставные хондроциты демонстрируют возрастное снижение пролиферативной и синтетической способности при сохранении способности к продукции провоспалительных медиаторов и ферментов, разрушающих матрикс. По мнению R. F. Loeser, эти изменения характерны для стареющего секреторного фенотипа и, скорее всего, являются следствием внешнего стресс-индуцированного старения, обусловленного окислительным стрессом, а не эндогенного репликативного старения [48].

Накопление AGE-продуктов во внеклеточном матриксе является одним из наиболее важных возрастных изменений в суставном хряще, существенно влияющим на функцию хрящевой ткани [49]. Установлено, что накопление конечных продуктов гликирования также способствует предрасположенности к ОА [64, 73]. AGE-продукты оказывают отрицательное воздействие на метаболизм хряща, его клеточные характеристики и биомеханические свойства, ставя под угрозу целостность матрикса и предрасполагая его к развитию ОА. Накопление AGE увеличивает жесткость и ломкость хряща при уменьшении синтеза и увеличении процессов деградации хрящевого матрикса, что приводит к нарушениям механической прочности хряща. Существует предположение, что в патогенезе ОА немалую роль играют сигнальные молекулы RAGE хондроцита [66]. AGE-продукты вызывают быстрое увеличение RAGE на хондроцитах (экспериментально установлено, что в остеоартритическом хряще уровень RAGE намного выше, чем в контроле), которые усиливают свою метаболическую деятельность, приводя к деградации хряща. Лиганды RAGE стимулируют продукцию хондроцитами медиаторов воспаления и MMP-13 [24].

Таким образом, старение хондроцитов ассоциировано с изменением секреторного фенотипа

клеток и их метаболической активности с увеличением продукции медиаторов воспаления и ферментов деградации хрящевого матрикса, характерных для стареющего секреторного фенотипа клеток. В свою очередь, старение внеклеточного матрикса оказывает влияние на функцию хондроцитов и способствует уменьшению гомеостаза хряща. Оксидативный стресс и повреждения, связанные с возрастом, могут играть центральную роль в старении хряща путем модуляции клеточных сигнальных путей, регулирующих анаболическую и катаболическую активность [48]. Основные изменения в хрящевой ткани сустава при старении и их вклад в развитие ОА представлены в таблице [49].

Помимо изменения качества и функциональных свойств суставного хряща, старение сопровождается нарушением структуры и функции других компонентов сустава, в первую очередь костной ткани и связок [49]. По мере старения затрудняется процесс ремоделирования костной ткани, процессы резорбции постепенно начинают преобладать над процессами образования кости. В трубчатых костях происходит рассасывание костного вещества на внутренней поверхности диафиза, в результате чего расширяется костномозговая полость. Вместе с тем, происходит отложение костного вещества на внешней поверхности диафиза, под надкостницей. При этом костеобразование лишь частично компенсирует потерю костного вещества [26, 76]. Помимо этого, с возрастом снижается минерализация субхдральной кости, что может оказать отрицательное влияние на систему взаимоотношений кость—хрящ [25].

Существенное влияние на ухудшение функции суставов оказывают нарастающие с возрастом снижение мышечной массы (саркопения), уменьшение проприоцептивной чувствительности и равновесия, нестабильность сухожильно-связочного аппарата

Изменения в хрящевой ткани сустава при старении и их вклад в развитие остеоартроза (адаптировано из [49])

Изменения хряща при старении	Вклад старения в развитие остеоартроза
Накопление клеток, проявляющих стареющий секреторный фенотип	Повышение продукции цитокинов и металлопротеиназ, стимулирующих деградацию межклеточного матрикса
Оксидативный стресс/повреждение	Повышенная подверженность клеток гибели и снижение синтеза межклеточного матрикса
Снижение уровня факторов роста и снижение ответа на факторы роста	Снижение синтеза и восстановления матрикса
Накопление AGE-продуктов	Хрупкость тканей с увеличением усталостного разрушения
Уменьшение размера агрегана и гидратации хряща и увеличение расщепления коллагена	Снижение упругости и прочности на разрыв
Увеличение кальцификации матрикса	Измененные механические свойства хряща и потенциальная активация воспалительных сигналов

[49]. У пожилых людей меняется мышечная архитектура, связки пожилых людей становятся более ригидными и менее устойчивыми к нагрузке [54]. Уменьшение мышечной силы и нарушение механических свойств сухожильно-связочно-мышечного аппарата приводят к снижению стабильности суставов.

Процесс нормального старения не является болезнью, но делает организм человека, и скелетно-мышечную систему в частности, уязвимым к возраст-ассоциированным изменениям. Индивидуальная уязвимость или устойчивость индивидуума к инфламейджингу определяется комплексом взаимосвязанных генетических, экологических и возрастных факторов. Эти факторы включают полиморфизм в промоторных областях генов цитокинов, цитокиновых рецепторов и антагонистов, возрастное снижение способности клеток к аутофагии и возрастание склонности к накоплению жировой ткани.

Остеоартроз как воспалительное и метаболическое заболевание

ОА — классическое возраст-ассоциированное заболевание [1, 7, 59]. Наиболее часто встречающиеся формы ОА проявляются в возрасте старше 40 лет, при этом их частота и распространенность значительно возрастают среди людей старше 50 лет [13, 56]. Согласно данным NHANE (National Health and Nutrition Examination Survey), в США у людей старше 65 лет заболевания суставов по распространенности занимают третье место (50%) среди хронических состояний после артериальной гипертензии (71%) и гиперлипидемии (60%) [20]. При этом в структуре инвалидности артритам и болям в спине принадлежат лидирующие первое и второе места (17,9 и 16,9%, соответственно).

Согласно определению, предложенному в 1995 г. Kuettner & Goldberg, ОА — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящими к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов суставов (субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава, периартикулярных мышц и т. д.) [44]. Накопленные в течение последних лет знания о роли врожденного иммунитета и воспаления в патогенезе ОА позволяют в настоящее время рассматривать его как комплексное заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом

и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов (American College of Rheumatology, 2012,). Слабовыраженное воспаление, индуцированное метаболическим синдромом, особенности врожденного иммунитета и инфламейджинг — одни из основных недавно установленных аргументов в пользу воспалительной теории ОА [11, 12].

ОА — гетерогенное заболевание. Гетерогенность находит свое отображение в основных формах ОА, преимущественной локализации патологического процесса, клинических проявлениях, характере течения, темпах прогрессирования, факторах риска развития и прогрессирования. Развитие и дальнейшее прогрессирование ОА является результатом взаимодействия множества внутренних и внешних факторов (генетических, биохимических, механических), влияние которых неоднозначно при поражении различных групп суставов. Базовыми эндогенными факторами риска ОА являются возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность. К ведущим экзогенным факторам риска относят травмы суставов, ИМТ — ожирение, чрезмерную механическую нагрузку. Биохимические факторы риска ОА могут быть обусловлены как приобретенными, так и унаследованными отклонениями в деятельности клеток и тканей сустава (например, повышенная продукция *IL-1* синовиоцитами), а также других тканей (в частности, избыточной продукцией адипокинов в жировой ткани при ожирении).

Различные этиопатогенетические факторы могут способствовать формированию разных патогенетических и клинических фенотипов ОА. Так, S. Castaneda и соавт. подразделяют первичный ОА на три подвиды: возраст-ассоциированный, генетически детерминированный и эстрогензависимый [19]. А исследование, проведенное W. Zhang и соавт., показало, что ОА включает, по меньшей мере, три метаболически различные подгруппы, наличие которых, вероятно, обусловлено различиями карнитина, липидов и метаболизма коллагена [77]. Таким образом, во всех случаях в развитии и прогрессировании заболевания играет роль комбинация биохимических и биомеханических факторов [12].

Чаще всего при ОА поражаются коленные (гонартроз), тазобедренные (коксартроз), мелкие

суставы кистей (дистальные межфаланговые суставы — узлы Гебердена, проксимальные межфаланговые суставы — узлы Бушара) и межпозвоночные суставы позвоночника [9]. Морфологически ОА характеризуется прогрессирующей дегенерацией суставного хряща с последующим уменьшением суставной щели, склерозированием субхондральной кости (костной атрофией), образованием остеофитов и синовиальным воспалением [36].

Патология хряща на клеточном и тканевом уровне при ОА характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток — хондроцитов. В связи с доминированием воспалительных и катаболических сигналов над противовоспалительными и анаболическими сигналами, процессы деградации матрикса начинают преобладать над процессами синтеза. При ОА в суставном хряще определяется большое число провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8* и *TNF- α* и т. д.) [49, 62]. Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза внеклеточного матрикса и способствуют увеличению продукции хондроцитами ферментов деградации матрикса, в том числе *ММР*, аггреканаз и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань. При ОА хондроциты могут изменять свой фенотип, переходя в гипертрофированный фенотип, характеризующийся производством *X* типа коллагена, щелочной фосфатазы и матриксных металлопротеиназ (*ММР-13*, коллагеназы-3) [61]. По мере развития ОА наблюдают гибель хондроцитов, а также их пролиферацию, приводящую к образованию функционально несостоятельных клеток, неспособных поддерживать нормальный обмен внеклеточного матрикса [8, 43]. Эта функциональная несостоятельность частично может быть обусловлена снижением способности хондроцитов реагировать на стимуляцию ФР и вносит дополнительный вклад в дисбаланс синтеза и деградации матрикса [43].

Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани и, в частности, в субхондральной ткани [16, 45]. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем. Существует теория, согласно которой изменения, происходящие в субхондральной кости, возможно, являются первичными и способны инициировать деградацию хряща [15, 74]. Это предположение основано на данных,

свидетельствующих о способности субхондральной кости продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов и ФР, которые могут проникать в вышележащий хрящ (вследствие образования микротрещин хряща и сосудистой инвазии в зону кальцифицированного хряща) и вовлекаться в деградацию хрящевой ткани [42].

В отличие от суставного хряща, при ОА в субхондральной кости процессы ремоделирования матрикса усиливаются [74, 76]. Общий объем субхондральной трабекулярной кости увеличивается в среднем на 10–15%, в первую очередь за счет утолщения трабекул и, возможно, также за счет некоторого увеличения числа трабекул. Эти изменения рентгенологически определяются как субхондральный склероз. Однако при этом минерализация кости уменьшается. Таким образом, плотность костей при ОА фактически уменьшается, а не увеличивается [39]. J. C. Buckland-Wright и соавт. сообщили на основании количественной микрофокусной радиографии, что ранние анатомические изменения в суставах при ОА заключаются в снижении толщины субхондральной кортикальной пластины, что предшествует изменениям в толщине суставного хряща, оцениваемым рентгенологически как сужение суставного пространства [14].

Остеофиты — костные разрастания на краях суставных поверхностей костей различной формы и размеров — являются чрезвычайно характерным для ОА рентгенологическим симптомом. Предполагается, что образование остеофитов может играть компенсаторную роль в перераспределении биомеханических сил для обеспечения защиты суставного хряща. Механизмы, отвечающие за образование остеофитов при ОА, до сих пор остаются окончательно не ясными. Следует отметить, что при ОА в субхондральной кости повышено по сравнению с нормальным содержание трансформирующего фактора роста β (*TGF- β*), а также то, что остеобласты *in vitro* выделяют большее количество *TGF- β_1* , чем нормальные остеобласты [53]. Van H. M. Veuningen и соавт. в экспериментальном исследовании, проведенном на мышах, показали, что в развитии ОА коленных суставов могут быть задействованы *TGF- β* и *IL-1 β* , наряду с другими факторами [72]. Существенная роль в патогенезе ОА принадлежит зоне кальцифицированного хряща, активация которой может приводить к сосудистой инвазии и кальцификации неминерализованного хряща. Кроме непосредственного вмешательства в хрящевой метаболизм, она является

«проводником» для цитокинов и ФР, проникающих в хрящ из субхондральной кости.

Такие клинические симптомы ОА, как припухлость/выпот в суставе и боль воспалительного характера, сопряжены с развитием синовиального воспаления [65]. Предполагают, что оно является вторичным по отношению к разрушению хрящевой ткани и связано с попаданием в полость сустава большого числа продуктов катаболизма. Деградируемые хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, в ответ на раздражение синовиальные макрофаги начинают продуцировать катаболические и провоспалительные медиаторы — *IL-1*, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-10*, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Это является пусковым фактором развития воспалительного процесса в синовии, что, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние на суставной хрящ. Синовиальные воспалительные медиаторы активируют хондроциты, находящиеся в поверхностном слое суставного хряща, что приводит к повышению синтеза *ММР* и усилению процессов деградации хряща. Таким образом, при ОА формируется порочный круг воспаления в структурах сустава [65, 67].

ОА имеет общие со старением каскады внутриклеточной сигнальной транскрипции. Хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения существенно вовлечены в патогенез как старения, так и ОА.

Остеoarтроз — неизбежный спутник старения?

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлено, что ОА развивается далеко не у всех пожилых людей, и не все суставы в равной степени подвержены этому заболеванию. Рентгенографические признаки поражения минимум одного сустава присутствуют примерно у 80% людей 60 лет, однако у многих пожилых людей нет клинических симптомов, свойственных ОА (боли в суставах и ограничения их функции) [13, 27, 46]. Возрастные изменения в костно-мышечной системе только способствуют развитию ОА, работая в сочетании с другими факторами риска, например такими, как аномальная биомеханика, травма сустава, генетика, ожирение, действие которых до определенного времени может не реализоваться [47, 48].

Исследованиями установлено, что последствия травмы сустава четко зависят не только от степени тяжести травмы, но и от возраста, в котором она произошла. Известно, что чаще всего

травматическим повреждениям подвержены молодые активные люди, однако пока не вступит в силу возрастной фактор, клинические признаки ОА травмированного сустава могут не проявляться. Согласно данным Н. Roos и соавт., травма коленного сустава с разрывом передней связки или мениска у лиц, получивших травму в возрасте старше 30 лет, приводит к развитию ОА примерно в 3 раза быстрее, чем у людей, получивших травму в 17–30 лет [60].

Заключение

Старение изменяет организм человека на молекулярном и функциональном уровнях. Изменение процессов обновления клеток, модификации матрикса и старение иммунной системы отрицательным образом влияют на способность соединительной ткани к восстановлению. Метаболические и структурные изменения, происходящие в хряще и других тканях опорно-двигательного аппарата при старении, служат благоприятной платформой для дальнейшего развития и прогрессирования остеоартроза [36]. Однако возраст является лишь базовым фактором риска развития остеоартроза, на который повлиять невозможно. При этом ряд изменений в организме человека, сопровождающих процесс старения и играющих определенную роль в развитии и прогрессировании остеоартроза, потенциально обратимы, независимо от возраста (ожирение, мышечная атрофия, хроническое воспаление), и их можно рассматривать в качестве возможных точек приложения для эффективной профилактики и комплексной терапии данной патологии у пожилых людей.

Литература

1. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза // Тер. арх. 2005. № 11. С. 69–75.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
3. Кишкун А.В. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // *Consilium medicum*. 2005. Т. 07. № 12. С. 993–996.
5. Мендель О.И., Наумов А.В., Вёрткин А.Л. и др. Остеoarтроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинико-патогенетические взаимосвязи // *Успехи геронтол.* 2010. Т. 23. № 2. С. 304–317.
6. *Мировая демографическая ситуация, 2014 год*: Краткий доклад Организации Объединенных Наций. Нью-Йорк, 2014.
7. Насонова В.А. Остеoarтроз в пожилом возрасте — растущая медицинская проблема в XXI веке // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 12. С. 34–37.

8. Aigner T., Kim H.A., Roach H.I. Apoptosis in osteoarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 2004. Vol. 30. № 3. P. 639–653.
9. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // *J. Rheum.* 1991. Vol. 18 (Suppl. 27). P. 10–12.
10. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging // *Longev. Healthspan.* 2013. Vol. 2. №1. P.8.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarthr. Cartilage.* 2013. Vol. 2 (Iss. 1). P. 16–21.
12. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet.* 2011. Vol. 377. P. 2115–2126.
13. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Osteoarthr. Cartilage.* 2010. Vol. 18 (Iss. 1). P. 24–33.
14. Buckland-Wright J.C., Lynch J.A., Macfarlane D.G. Fractal signature analysis measures cancellous bone organization in macroradiograph of patients with knee osteoarthritis // *Ann. rheumat. Dis.* 1996. Vol. 55. P. 749.
15. Burr D.B. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2004 (Suppl. 70). P. 77–80.
16. Burr D.B., Radin E.L. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis? // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 2003. Vol. 29. № 4. P. 675–685.
17. Candore G., Aquino A., Balistreri C.R. et al. Immune-inflammatory responses in successful and unsuccessful ageing // *G. Geront.* 2009. Vol. 57. P. 145–152.
18. Cannizzo E.S., Clement C.C., Sahu R. et al. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence // *J. Proteomics.* 2011. Vol. 74 (Iss. 11). P. 2313–2323.
19. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes // *Rheumatology. Oxford J.* 2014. Vol. 53 (Iss. 1). P. 1–3.
20. Centers for Disease Control and Prevention Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults—United States. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults—United States, 1999 // *MMWR.* 2001. Vol. 50. P.120–125.
21. Chaganti R.K., Lane N.E. Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee // *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2011. Vol. 4. P. 99–104.
22. Chavakis T., Bierhaus A., Nawroth P. P. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response // *Microbes. Infect.* 2004. Vol. 6 (Iss. 13). P. 1219–1225.
23. Fei Ch., Bower J., Demers L.M., Shi X. Upstream signal transduction of NF- κ B activation // *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2002. Vol. 6. № 2. P. 94–96.
24. DeGroot J., Verzijl N., Wenting-Van Wijk M.J. et al. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products // *Arthr. and Rheum.* 2001. Vol. 44 (Iss. 11). P. 2562–2571.
25. Dehring K.A., Roessler B.J., Morris M.D. Correlating chemical changes in subchondral bone mineral due to aging or defective type II collagen by Raman spectroscopy // In: *Progress in biomedical optics and imaging. Advanced biomedical and clinical diagnostic systems V.* 2007. Vol. 6430. P. 6430.
26. Ding M. Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic subchondral bone issues // *Acta Orthop. (Suppl.)*. 2010. Vol. 81. № 340. P. 1–53.
27. Felson D.T. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study // *Seminars Arthr. Rheum.* 1990. Vol. 20 (Suppl.). P. 42–50.
28. Forsyth C.B., Cole A., Murphy G. et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 1118–1124.
29. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann. Fam. Med.* 2005. Vol. 3. № 3. P. 223–228.
30. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. Vol. 69 (Suppl. 1). P. 4–9.
31. Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128 (Iss. 1). P. 92–105.
32. Giordano R., Forno D., Zinnà D. et al. Human ageing and the growth hormone/ insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) Axis — the impact of growth factors on dementia // *Open Endocr. J.* 2012. Vol. 6 (Suppl. 1). M8. P. 49–61.
33. Giunta B., Fernandez F., Nikolic W.V. et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease // *J. Neuroinflammation.* 2008. Vol. 5. № 51. P. 1–15.
34. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? // *Biosci. Trends.* 2008. Vol. 2. № 6. P. 218–230.
35. Guerne P.A., Blanco F., Kaelin A. et al. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development // *Arthr. and Rheum.* 1995. Vol. 38. P. 960–968.
36. Hügle T., Geurts J., Nüesch C. et al. Aging and osteoarthritis: an inevitable encounter? // *J. Aging Res.* 2012. doi:10.1155/2012/950192.
37. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis // *Clin. exp. Rheum.* 2008. Vol. 26. № 5 (Suppl. 51). P. 120–124.
38. Howcroft T.K., Campisi J., Louis G.B. et al. The role of inflammation in age-related disease // *Aging (Albany NY).* 2013. Vol. 5. № 1. P. 84–93.
39. Karsdal M.A., Sondergaard B.C., Arnold M., Christiansen C. Calcitonin affects both bone and cartilage: a dual action treatment for osteoarthritis? // *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2007. Vol. 1117. P. 181–195.
40. Khatami M. Inflammation, aging and cancer: friend or foe? // In: *Inflammation, chronic diseases and cancer — cell and molecular biology, immunology and clinical bases / Ed. M. Khatami. InTech,* 2012.
41. Kim K.S., Seu Y.B., Baek S.H. et al. Induction of cellular senescence by insulin-like growth factor binding protein-5 through a p53-dependent mechanism // *Molec. Biol. Cell.* Vol. 18. № 11. P. 4543–4552.
42. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // *Exp. Geront.* 2004. Vol. 39. № 5. P. 687–699.
43. Kühn K., D'Lima D.D., Hashimoto S., Lotz M. Cell death in cartilage // *Osteoarthr. Cartilage.* 2004. Vol. 12. № 1. P. 1–16.
44. Kuettner K.E., Goldberg V.M. Osteoarthrotic disorders: workshop, Monterey, California, 1994 // In: *Rosemont, IL: The Academy Orthopedic Surgeons Symposium Series,* 1995. P. 27–45.
45. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not Just an innocent bystander // *Mod. Rheum.* 2003. Vol. 13. P. 7–14.
46. Lawrence J.S., Bremner J.M., Bier F. Osteoarthrosis: Prevalence in population and relationship between symptoms and X-ray changes // *Ann. Reum. Dis.* 1966. Vol. 25. № 1. P. 1–24.
47. Loeser R.F. Aging cartilage and osteoarthrotic cartilage: Difference and shared mechanisms // In: *Osteoarthritis: a companion to Rheumatology / Ed. L. Sharma, F. Berenbaum. Philadelphia: Mosby,* 2007. P. 77–84.
48. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // *Osteoarthr. Cartilage.* 2009. Vol. 17. № 8. P. 971–979.
49. Loeser R.F. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis // *Clin. Geriat. Med.* 2010. Vol. 26. № 3. P. 371–386.

50. Luevano-Contreras C., Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging // *Nutrients*. 2010. Vol. 2. № 12. P. 1247–1265.
51. Malnick S.D., Knobler H. The medical complications of obesity // *QJM*. 2006. Vol. 99. № 9. P. 565–567.
52. Martin J.A., Klingelutz A.J., Moussavi-Harami F., Buckwalter J.A. Effects of oxidative damage and telomerase activity on human articular cartilage chondrocyte senescence // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. № 4. P. 324–337.
53. Massicote F., Lajeunesse D., Benderdour M. et al. Can altered production of interleukin 1-b, interleukin-6, Transforming growth factor-beta and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroup of osteoarthritic patients? // *Osteoarthr. Cartilage*. 2002. Vol. 10 (Iss. 6). P. 491–500.
54. Narici M.V., Maffulli N., Maganaris C.N. Ageing of human muscles and tendons // *Disabil. Rehab.* 2008. Vol. 30. № 20–22. P. 1548–1554.
55. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // *Brit. med. J.* 2011. Vol. 342 (Iss. 7798). Article number d1165. P. 638–641.
56. Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I. et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization // *Arthr. and Rheum.* 1995. Vol. 38. № 8. P. 1134–1141.
57. Ott C., Jacobs K., Haucke E. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling // *Redox. Biol.* 2014. Vol. 2. P. 411–429.
58. Parsch D., Brummendorf T.H., Richter W., Fellenberg J. Replicative aging of human articular chondrocytes during ex vivo expansion // *Arthr. and Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 2911–2916.
59. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // *Osteoarthr. Cartilage*. 2011. Vol. 19. P. 1270–1285.
60. Roos H., Adalberth T., Dahlberg L., Lohmander L.S. Osteoarthritis of the knee after injury to anterior cruciate ligament or meniscus: The influence of time and age // *Osteoarthr. Cartilage*. 1995. Vol. 3. № 4. P. 261–267.
61. Saltman D.C., Sayer G.P., Whicker S.D. Co-morbidity in general practice // *Postgraduate Med. J.* 2005. Vol. 81. P. 474–480.
62. Sandell L.J., Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis // *Arthr. Res. Ther.* 2001. Vol. 3 (Suppl. 2). P. 107–113.
63. Sarkar F.H., Li Y., Wang Z., Kong D. NF-kappa B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases // *Int. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 27. № 5. P. 293–319.
64. Saudek D.M., Kay J. Advanced Glycation Endproducts and Osteoarthritis // *Curr. Rheum. Reports*. 2003. Vol. 5 (Iss. 1). P. 33–40.
65. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheum.* 2010. Vol. 6. № 11. P. 625–635.
66. Steenvoorden M.M., Huizinga T.W., Verzijl N. et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes // *Arthr. and Rheum.* 2006. Vol. 54 (Iss. 1). P. 253–263.
67. Sturmer T., Brenner H., Koenig W. et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63 (Suppl. 2). P. 200–205.
68. Suri P., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities // *PMR*. 2012. Vol. 4 (Suppl. 5). P. 10–19.
69. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86 (Iss. 2). P. 515–581.
70. Tilstra J.S., Robinson A.R., Wang J. et al. NF-kB inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice // *J. clin. Invest.* 2012. Vol. 122 (Iss. 7). P. 2601–2612.
71. Turkiewicz A., Petersson I.F., Björk G. et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032 // *Osteoarthr. Cartilage*. 2014. Vol. 22 (Suppl. 11). P. 1826–1832.
72. Van Beuningen H.M., Van der Kraan P.M., Arntz O.J., Van den Berg W.B. Transforming growth factor-beta 1 stimulated articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint // *Lab. Invest.* 1994. Vol. 71. P. 279.
73. Verzijl N., Bank R.A., TeKoppele J.M., DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective // *Curr. Opin. Rheum.* 2003. Vol. 15. P.616–622.
74. Westacott C.I., Webb G.R., Warnock M.G. et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone // *Arthr. and Rheum.* 1997. Vol. 40. P. 1282–1289.
75. Wolff J., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly // *Arch. intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 2269–2276.
76. Yamada K., Healey R., Amiel D. et al. Subchondral bone of the human knee joint in aging and osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartilage*. 2002. Vol. 10 (Iss. 5). P. 360–369.
77. Zhang W., Likhodii S., Zhang Y. et al. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis // *Brit. med. J.* 2014. Vol. 19 (Iss. 4). P. 6286.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 274–283

O.I. Mendel, L.V. Luchihina, W. Mendel

AGING AND OSTEOARTHRITIS. CHRONIC NONSPECIFIC INFLAMMATION AS A LINK BETWEEN AGING AND OSTEOARTHRITIS (REVIEW)

Russian National Research N.I. Pirogov Medical University, 1, ul. Ostrovityanova, Moscow 117997;
e-mail: olgamendel.15@gmail.com

This article presents review on the processes underlying aging and the most common age-associated diseases. Special attention is given to the role of chronic nonspecific inflammation. Based on the literature data it was demonstrated that aging and osteoarthritis have the same basic molecular and cellular mechanisms, among which general are cascades intracellular transcription chronic nonspecific inflammation and metabolic disturbances plays an important role. It is concluded that the process of normal aging is not a disease, but makes the human body, and particularly the musculoskeletal system, susceptible to age-associated changes. Number of changes in the human body that accompany the aging process, and play a role in the development and progression of OA, are potentially reversible, regardless of age (eg, chronic non-specific inflammation), and can be considered as a possible entry points for the effective prevention and complex therapy of OA in elderly people.

Key words: aging, osteoarthritis, articular cartilage, inflammation, immunosenescence, inflammaging, cytokines, oxidative stress, metabolic disturbances

*В. В. Внуков¹, С. Б. Панина¹, И. В. Кролевец², Н. П. Милютин¹, А. А. Ананян¹,
М. А. Забродин², А. А. Плотников¹*

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ГОНАРТРОЗЕ*

¹ Южный федеральный университет, 344006 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42; e-mail: tailana@donnetwork.ru;

² Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Исследовали особенности регуляции процессов свободнорадикального окисления в крови и синовиальной жидкости при гонартрозе. Были обследованы 46 пациентов (средний возраст 63,26±9,18 года) с диагнозом первичного гонартроза II–III стадии и 27 практически здоровых людей. Повышенной супероксид-устраняющей активности плазмы крови сопутствовала тенденция к возрастанию маркеров нитрозильного стресса — нитритов/нитратов. В эритроцитах крови отмечен повышенный уровень вторичного продукта ПОЛ — МДА, а также активация СОД, глутатион-S-трансферазы на фоне снижения активности глутатионпероксидазы и содержания восстановленного глутатиона. Мононуклеары периферической крови при гонартрозе характеризовались значительной активацией СОД и глутатион-S-трансферазы, умеренной активацией каталазы и незначительными изменениями активности глутатионпероксидазы, а также повышенной активностью ксантиноксидоредуктазы и миелопероксидазы. Нарушение редокс-баланса в мононуклеарах приводило, в конечном итоге, к развитию окислительного стресса, который способствовал повышению уровня апоптоза лимфоцитов.

Ключевые слова: окислительный стресс, гонартроз, ферментативные антиоксиданты, синовиальная жидкость

Гонартроз (ГА) — остеоартроз коленного сустава, возраст-ассоциированное заболевание, одна из причин хронической нетрудоспособности. В целом большинство людей старше 65 лет имеют рентгенологические и/или клинические свидетельства развития остеоартроза, при этом их частота увеличивается каждые 10 лет жизни: от 33 % у 60–70-летних до 43,7 % у 80-летних [11]. В развитии остеоартроза коленного сустава у пожилых людей важную роль могут играть такие факторы риска, как постоянные перегрузки — избыточная масса тела, травмы и другие повреждение сустава.

Стареющий хрящ характеризуется увеличением содержания кератансульфата, уменьшением содержания хондроитинсульфата без значительных изменений общего содержания сульфатированных гликозаминогликанов, кроме того, нарушается способность хондроцитов синтезировать нативные белки матрикса. Старение хондроцитов ассоциируется с увеличением продукции провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, что известно как секреторный фенотип стареющих клеток [16]. Активированные кислородные метаболиты (АКМ) и окислительный стресс вовлечены в процессы старения при развитии ГА путем окислительной модификации белков, укорочения теломер хондроцитов и изменения клеточных сигнальных путей, регулирующих анаболическую и катаболическую активность [16].

Суставные хондроциты человека активно продуцируют АКМ, включая $NO\cdot$, H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, которые способны индуцировать кальцификацию хряща или апоптоз хондроцитов. АКМ способны повреждать клеточные компартменты и экстраклеточный матрикс при суставных патологиях: фрагментировать протеогликаны и коллаген, активировать латентные формы коллагеназ и желатиназ. АКМ могут также функционировать в роли сигнальных мессенджеров и активировать транскрипционные факторы *NF-κB*, *AP-1*, индуцируя тем самым экспрессию провоспалительных генов. Возрастное ослабление функций митохондрий ведет к преобладанию гликолиза и повреждению митохондрий вследствие окислительного стресса [20]. При этом синовиальная жидкость (СЖ) является своеобразным индикатором жизнедеятельности сустава. СЖ является транссудатом крови и по своему составу имеет значительное сходство с плазмой, но отличается от нее меньшим содержа-

* Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (Базовая часть госзадания № 213.01-11/2014-32).

нием белков и присутствием специфического протеогликана гиалуроновой кислоты и других продуктов секреции синовиоцитов [6].

Целью данной работы стало исследование особенностей регуляции процессов свободнорадикального окисления в плазме и клетках периферической крови (мононуклеары, эритроциты), СЖ при ГА, а также изучение интенсивности процесса апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Материалы и методы

Кровь и СЖ были получены от 46 пациентов (средний возраст $63,26 \pm 9,18$ года, $M \pm SD$) с диагнозом первичного ГА II–III стадии по шкале Kellgren–Lawrence, из них 7 мужчин и 39 женщин. В качестве здоровых лиц (контрольная группа) обследованы 27 доноров станции переливания крови соответствующего возраста.

Кровь (10 мл) отбирали в утренние часы натощак из локтевой вены в стерильные пробирки с К2-ЭДТА в качестве антикоагулянта, получали плазму и осадок эритроцитов. Мононуклеарную фракцию (лимфоциты, моноциты) получали центрифугированием цельной крови в градиенте плотности фиколл-верографина, $\rho=1,077$, в течение 40 мин при 1500 об/мин [10]. В исследовании использовали неионный детергент тритон X-100. СЖ отбирали в стерильные пробирки с гепарином путем артроцентеза коленного сустава, далее центрифугировали. Супернатант использовали для биохимического анализа.

Интенсивность ПОЛ определяли по содержанию ТБК-положительных продуктов в пересчете на МДА [9]. Для определения общего содержания нитритов/нитратов (NO_x^-) использовали колориметрический метод, основанный на реакции Грисса [2]. Активность СОД и супероксид-устраняющую активность (СУА) оценивали по ингибированию восстановления нитросинего тетразолия супероксидом, генерируемым при аутоокислении адреналина [8]. Активность каталазы, а также скорость утилизации гидропероксида ($V_{H_2O_2}$) определяли по убыли пероксида водорода, способного образовывать с молибдатом аммония окрашенный комплекс [4]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида третичного бутила [1]. Активность глутатион-S-трансферазы (GST) оценивали по скорости реакции ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в реакции восстановлен-

ного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом [1]. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) оценивали по цветной реакции с 5,5-дитиобис-(2-нитробензойной) кислотой с образованием соединения, которое обладает максимумом поглощения при 412 нм [1]. Активность миелопероксидазы (МПО) определяли спектрофотометрическим методом [7], активность NADPH-оксидазы оценивали по восстановлению 2,6-дихлорфенилиндофенола в присутствии NADPH [3]. Активность ксантиноксидоредуктазы (КОР) оценивали по приросту мочевой кислоты при длине волны 295 нм [12]. Содержание гемоглобина (Hb) определяли гемиглобинцианидным методом с помощью стандартного набора «Эколаб» (Россия). Спектрофотометрические анализы осуществляли с использованием спектрофотометра «Beckman Coulter DU 800». Уровень апоптоза лимфоцитов периферической крови определяли методом лазерной проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра «FACS Canto» («Becton Dickinson») и коммерческого набора «Annexin V-FITC apoptosis Detection Kit I» («BD Biosciences»).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при помощи программ Statistica for Windows 6.1. Оценку нормальности распределения переменных проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для оценки корреляционных взаимосвязей — ранговую корреляцию Спирмена R. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, при $0,05 < p < 0,1$ рассматривали тенденцию к достоверным изменениям.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что содержание МДА в эритроцитах периферической крови у пациентов с ГА увеличено на 31% относительно контрольных значений, в то время как содержание МДА в плазме находится в пределах нормы (табл. 1). МДА — вторичный продукт ПОЛ, способный вступать в реакции с белками с образованием аддуктов (ALE, advanced lipid peroxidation end products), что приводит к внутри- и межмолекулярным сшивкам и нарушениям функций белков и других аминокислотных соединений [18]. МДА и 4-гидроксиноненаль обнаружены в хрящевой ткани при остеоартрозе и способствуют процессам ее деградации [23]. В работе [17] со-

Редокс-показатели плазмы крови и синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом

Показатель	Показатель в плазме по группам, медиана (25–75 % квартили)		Показатель	Показатель в синовиальной жидкости по группам, медиана (25–75 % квартили)	
	контрольная группа	пациенты с ГА		контрольная группа	пациенты с ГА
МДА, нМ/мл	18,37 (18,06–20,83)	19,70 (17,95–23,69)	МДА, нМ/мл	–	17,14 (13,55–19,20)
СУА, у.е./мин•мг	1,52 (1,42–1,60)	1,82 (1,51–2,19)*	СУА, у.е./мин•мг	–	4,35 (3,38–6,06)
$V_{H_2O_2}$, нМ/мл	24,36 (18,20–33,66)	31,57 (21,17–38,44)	$V_{H_2O_2}$, нМ/мл	–	6,33 (3,91–10,65)
ГПО, МЕ/г	38,14 (30,89–40,58)	41,30 (36,46–51,71)	ГПО, МЕ/г	–	40,1 (30,76–52,42)
NO_x^- , мкМ/л	15,81 (15,47–17,11)	17,35 (16,15–19,53)**	GSH , мкМ/г	–	1,06 (0,59–3,26)
			GST , МЕ/г	–	0,18 (0,12–0,52)
			NO_x^- , мкМ/л	–	19,55 (16,03–24,55)

* Значимые отличия относительно контрольной группы, *U*-тест, $p < 0,05$

** Отличия относительно контрольной группы, *U*-тест, $0,05 < p < 0,1$; имеет место тенденция к достоверному увеличению содержания NO_x^- при ГА

общалось о повышении концентрации МДА в СЖ при посттравматическом ГА относительно нормы.

Содержание маркеров нитрозильного стресса нитритов/нитратов (NO_x^-) в плазме крови у больных ГА имеет тенденцию к достоверному увеличению, $0,05 < p < 0,1$, но не коррелирует с содержанием NO_x^- в СЖ (см. табл. 1).

Для поддержания редокс-гомеостаза и защиты от окислительного стресса в хондроцитах функционирует скоординированная система ферментативных и низкомолекулярных антиоксидантов. Ее эффективность в большой степени зависит от активностей сопряженных ферментов — СОД и каталазы, которые элиминируют супероксидный анион-радикал и гидропероксид, соответственно. В разложении гидропероксида участвует также ГПО, косубстратом которой является антиоксидант трипептид глутатион GSH [15].

Согласно полученным результатам, СУА плазмы крови у больных с ГА на 20 % выше по сравнению со здоровыми людьми и положительно коррелирует с СУА синовиальной жидкости ($R=0,396$, $\rho=0,02$) (см. табл. 1, 2). При этом скорость утилизации гидропероксида в плазме крови пациентов не отличается от контроля так же, как активность ГПО. С одной стороны, гидропероксид, как продукт функционирования СОД, КОР, $NADPH$ -оксидазы, может давать начало гидроксильному радикалу путем реакций Фентона и Габера—Вейса,

обладающему выраженным цитотоксическим эффектом [5]. С другой стороны, пероксид водорода, являясь субстратом МПО, может способствовать образованию гипогалоидов, которые повреждают биомолекулы путем окисления или галогенирования. В работе [17] была показана повышенная суммарная активность СОД1 и СОД2 в СЖ у больных с посттравматическим ГА относительно показателей здоровых людей. Сообщалось об уменьшении уровня СОД3 в СЖ при поздних стадиях ГА по сравнению с СЖ из поврежденных суставов без признаков ГА, также было обнаружено снижение уровня антиоксидантов глутатиона и аскорбата [21]. Было установлено снижение уровня экспрессии генов всех трех изоформ СОД, особенно СОД2, в хрящевой ткани при остеоартрозе, вероятно, вследствие изменений паттерна ДНК-метилирования промотора [22].

В мононуклеарах периферической крови наблюдали повышение активностей ферментативных антиоксидантов СОД и каталазы на 107 и 28 % относительно показателей здоровых лиц, при этом активность ГПО не изменялась (рис. 1). Кроме того, в мононуклеарах периферической крови активность фермента GST увеличена на 86 % относительно контрольной группы. Данные факты могут свидетельствовать о развитии окислительного стресса в мононуклеарах, в процессе которого происходит напряжение функционирования компо-

нентов антиоксидантной системы на фоне их дисбаланса. Ранее было отмечено, что в процессе старения редокс-равновесие лимфоцитов сдвигается в сторону прооксидантных реакций и выраженного окислительного стресса. Показано, что содержание маркеров окислительного стресса, таких как МДА, в лимфоцитах с возрастом человека увеличивается [13].

Согласно полученным результатам, в эритроцитах крови наблюдается повышение активности СОД более чем в 2 раза, при этом не обнаружено достоверных изменений активности сопряженного фермента каталазы (рис. 2). Более того, отмечено снижение на 21% активности другого фермента, способного к утилизации гидропероксида, — ГПО, а также снижение на 16% содержания антиоксиданта глутатиона. Следует отметить, что образуемый СОД пероксид водорода вызывает деградацию гемовых белков и высвобождение ионов железа из гемоглобина, что усиливает цитотоксическое действие пероксида. Более того, при действии пероксида водорода наблюдают инактивацию ферментативных антиоксидантов каталазы и ГПО [19, 21]. Активность GST оказалась значительно повышенной в эритроцитах пациентов с ГА, аналогично мононуклеарам крови, что может являться компенсаторным ответом на интенсификацию процессов ПОЛ, уровень вторичного продукта которого (МДА) в эритроцитах оказался выше нормы. GST защищают от эндогенных метаболитов, образующихся при окислительном стрессе, и конъюгируют с GSH токсичные продукты ПОЛ типа 4-гидроксиноненаля, способствуя их выведению из организма [14]. Ранее сообщалось о значительном повышении активности ГПО, GST и глутатионредуктазы в СЖ при ГА по сравнению с нормой, особенно в случае гемартроза [17]. В работе [25] не обнаружено различий между содержанием восстановленного глутатиона в СЖ у больных остеоартрозом и больных, перенесших травму коленного сустава, однако содержание антиоксиданта — витамина E было значительно ниже в СЖ у больных остеоартрозом. Кроме того, в нашей работе показана достоверная положительная корреляционная связь между СУА синовиальной жидкости и содержанием в ней глутатиона, $R=0,638$, $p=0,0005$ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что активность МПО, которая участвует в образовании гипохлорита, на 32% повышена по сравнению с нормальными значениями (см. рис. 1). При остеоартрозе может наблюдаться процесс инфильтрации лейкоцитов в синовиальную среду сустава,

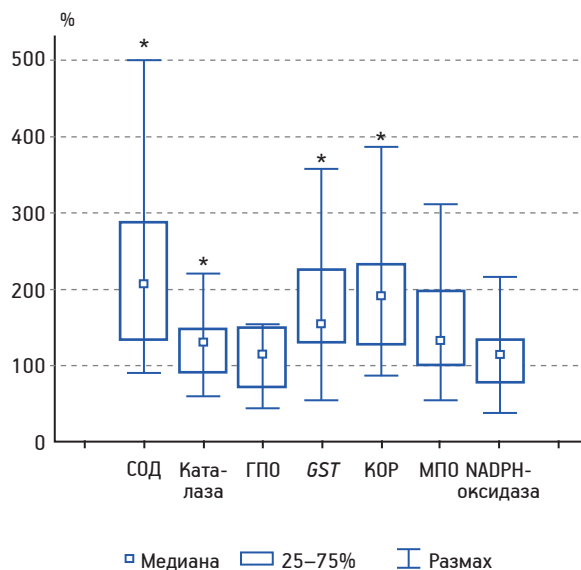


Рис. 1. Изменение активности антиоксидантных и прооксидантных ферментов в мононуклеарах крови у больных гонартрозом (в долях относительно нормы)
* $p < 0,05$ — достоверность различий

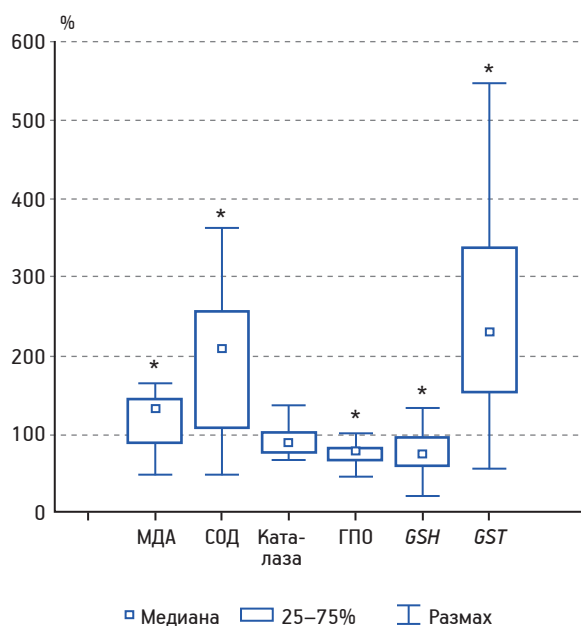


Рис. 2. Изменение уровня МДА и активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови у больных гонартрозом (в долях относительно нормы)
* $p < 0,05$ — достоверность различий

которые, наряду с различными АКМ, способны благодаря МПО продуцировать гипохлорит. Согласно результатам исследования [24], уровень МПО в СЖ, наряду с содержанием модифицированных С1-пептидов, является диагностическим маркером воспалительного процесса на ранних стадиях остеоартроза. Известно, что оксидантная изо-

Корреляционные связи редокс-показателей у пациентов с гонартрозом (ранговая корреляция Спирмена)

Показатель 1*	Показатель 2**	Коэффициент корреляции, <i>R</i>	<i>p</i>
СУА, плазма	СУА, СЖ	0,396	0,020
СУА, СЖ	GSH, СЖ	0,638	0,0005
СОД, мононуклеары	NADPH-оксидаза, мононуклеары	0,495	0,007
СОД, мононуклеары	МПО, мононуклеары	0,709	<0,0001
СОД, мононуклеары	КОР, мононуклеары	0,786	0,001
МПО, мононуклеары	NADPH-оксидаза, мононуклеары	0,690	<0,0001
МПО, мононуклеары	КОР, мононуклеары	0,618	0,011

* Если $R > 0$, корреляция положительная; если $R < 0$, корреляция отрицательная

** Чем больше по модулю значение R , тем сильнее корреляционная связь

форма КОР является источником $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 , а с другой стороны, фермент продуцирует важнейший антиоксидант мочевую кислоту [5]. В мононуклеарах у пациентов с ГА активность КОР на 91% выше относительно нормы. Согласно полученным результатам, активность СОД прямо пропорциональна активности NADPH-оксидазы, МПО и КОР в мононуклеарах, а активность МПО прямо пропорциональна активности NADPH-оксидазы и КОР (см. табл. 2). Известно, что функционирование этих ферментов взаимосвязано. Продукты реакций, катализируемых одними ферментами, становятся субстратом других. Так, супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$) образуется в реакциях, катализируемых NADPH-оксидазой и КОР, и является субстратом СОД, которая дисмутирует $O_2^{\cdot-}$ в H_2O_2 . Гидропероксид далее может являться субстратом МПО с образованием токсичных продуктов галогенирующего стресса [5].

Представленные данные, касающиеся нарушения редокс-равновесия в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с первичным ГА, подтверждаются результатами оценки уровня апоптоза лимфоцитов периферической крови методом проточной лазерной цитофлуориметрии. При помощи цитофлуориметрического анализа FITC-меченые аннексины совместно с пропидиумом йодидом позволяют точно дифференцировать клетки, находящиеся на разных стадиях апоптоза и некроза.

Согласно полученным результатам, доля лимфоцитов на стадии раннего апоптоза от общего их числа у здоровых лиц составляет 5,54 (5,35–6,2)%, у больных с первичным ГА — 8,51 (6,15–10,08)% (результаты представлены в виде медианы, 25–75% квартили, $\rho=0,013$), что на 53%

выше нормы. Это свидетельствует о значительной интенсификации апоптоза лимфоцитов при ГА.

Выводы

Исследование позволило выявить некоторые особенности развития окислительного стресса при гонартрозе. В плазме крови отмечали повышенную супероксид-устраняющую активность и тенденцию к увеличению уровня маркеров нитрозильного стресса — нитритов/нитратов. В клетках крови у больных гонартрозом установлены глубокие нарушения редокс-состояния. В эритроцитах крови у больных гонартрозом обнаружено двукратное повышение активности СОД, продуцирующей гидропероксид, при недостаточной активности ферментов его утилизации (ингибировании глутатионпероксидазы, незначительном изменении активности каталазы и снижении уровня восстановленного глутатиона). Это приводит к накоплению в эритроцитах вторичного продукта ПОЛ — МДА, несмотря на значительную активацию глутатион-S-трансферазы. В мононуклеарах периферической крови при гонартрозе также наблюдали существенный дисбаланс в функционировании антиоксидантной ферментативной системы и стимуляцию прооксидантных компонентов. Значительная активация ферментов, продуцирующих АФК (СОД, ксантиноксидоредуктаза), сопровождается умеренной активацией каталазы и незначительным изменением активности глутатионпероксидазы на фоне повышения активности миелопероксидазы, что сдвигает равновесие системы прооксиданты—антиоксиданты в сторону прооксидантных процессов и, в конечном итоге, приводит к развитию окислительного стресса, который способствует апоптозу лимфоцитов.

Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
2. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика, 2004.
3. Длужевская Т.С., Погорелова Т.Н., Афонин А.А. Активность НАДФН-оксидазы в оценке состояния новорожденных детей // Педиатрия. 1989. № 3. С. 44–47.
4. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
5. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.
6. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. М.: Медицина, 1980.
7. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лаб. дело. 1991. № 3. С. 56–59.
8. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. 1999. Т. 45. № 3. С. 263–272.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
10. Хейфиц Л.Б., Абалкин В.А. Разделение форменных элементов крови человека в градиенте плотности верографин-фиолл // Лаб. дело. 1973. Т. 10. С. 579–581.
11. Anderson A.S., Loeser R.F. Why is osteoarthritis an age-related disease? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2010. Vol. 24. P. 15–26.
12. Avis P.G., Bergel F., Bray R.C. Cellular constituents. The chemistry of xanthine oxidase // J. Chem. Soc. 1955. P. 1100–1105.
13. Gautam N., Das S., Mahapatra S.K. et al. Age-associated oxidative damage in lymphocytes // Oxid. Med. Cell Longev. 2010. Vol. 3. № 4. P. 275–282.
14. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. Vol. 45. P. 51–88.
15. Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? // Osteoarthr. Cartil. 2005. Vol. 13. P. 643–654.
16. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // Osteoarthr. Cartil. 2009. Vol. 17. P. 971–979.
17. Ostalowska A., Kasperczyk S., Kasperczyk A. et al. Oxidant and anti-oxidant systems of synovial fluid from patients with knee post-traumatic arthritis // J. Orthop. Res. 2007. Vol. 25. № 6. P. 804–812.
18. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1777. P. 1249–1262.
19. Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A. et al. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals // Mech. Ageing Dev. 1990. Vol. 51. P. 283–297.
20. Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T. et al. Antioxidants and human diseases // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 436. P. 332–347.
21. Regan E.A., Bowler R.P., Crapo J.D. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury // Osteoarthr. Cartil. 2008. Vol. 16. P. 515–521.
22. Scott J.L., Gabrielides C., Davidson R.K. Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 1502–1510.
23. Shah R., Raska Jr.K., Tiku M.L. The presence of molecular markers of *in vivo* lipid peroxidation in osteoarthritic cartilage: a pathogenic role in osteoarthritis // Arthr. and Rheum. 2005. Vol. 52. P. 2799–2807.
24. Steinbeck M.J., Nesti L.J., Sharkey P.F., Parvizi J. Myeloperoxidase and chlorinated peptides in osteoarthritis: potential biomarkers of the disease // J. Orthop. Res. 2007. Vol. 25. № 9. P. 1128–1135.
25. Sutipornpalangkul W., Morales N.P., Charoencholvannich K., Harnroongroj T. Lipid peroxidation, glutathione, vitamin E, and antioxidant enzymes in synovial fluid from patients with osteoarthritis // Int. J. Rheum. Dis. 2009. Vol. 12. № 4. P. 324–328.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 284–289

V.V.Vnukov¹, S.B.Panina¹, I.V.Krolevets², N.P.Milutina¹, A.A.Ananyan¹, M.A.Zabrodin²,
A.A.Plotnikov¹FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN THE BLOOD AND THE SYNOVIAL FLUID
ASSOCIATED WITH KNEE OSTEOARTHRITIS¹ Southern Federal University, 105/42 B. Sadovaya ul., Rostov-on-Don 344006; e-mail: tailana@donnetwork.ru;² Rostov State Medical University, 29 Nahichevanskii str., Rostov-on-Don 344022

The features of regulation of free radical oxidation in the blood and the synovial fluid have been studied in patients with knee osteoarthritis. The data were obtained from 46 patients with primary knee osteoarthritis (II–III Kellgren–Lawrence grade, aged 63,26±9,18) and 27 healthy controls. It was defined that the blood plasma was characterized by increased superoxide-eliminating activity and a tendency to the increasing of nitrite/nitrate concentration (nitrosative stress biomarkers). The erythrocytes were measured to have the increased concentration of malondialdehyde (secondary product of lipid peroxidation), activation of superoxide dismutase, glutathione-S-transferase and reduced glutathione peroxidase activity and glutathione content. The peripheral blood mononuclear fraction of patients with osteoarthritis was characterized by significant activation of superoxide dismutase and glutathione-S-transferase, moderate catalase activation, non-significant glutathione peroxidase activity alterations and increased activity of xanthine oxidoreductase and myeloperoxidase. Finally redox-balance disturbance in the mononuclear cells led to oxidative stress development, which promoted lymphocytes apoptosis.

Key words: oxidative stress, knee osteoarthritis, enzymatic antioxidants, synovial fluid

О. Ю. Кытикова, Т. А. Гвозденко, Л. В. Веремчук

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНЫХ ПЕРЕСТРОЕК У ПОЖИЛЫХ

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН —
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105 Владивосток, ул. Русская, 73-г; e-mail: vfdnz@mail.ru

Процесс старения характеризуется прогрессирующим ограничением адаптационных возможностей организма, определяющих уровень здоровья человека. Анализ особенностей функционирования систем, участвующих в адаптационных структурно-функциональных перестройках организма, является одним из актуальных направлений исследований в медицине. Изучение механизмов адаптационных реакций возможно на основе оценки корреляционных взаимоотношений функций различных гомеостатических систем организма. Исследованиями последних лет показана онтогенетическая изменчивость липидного спектра клеточных мембран, иммунной, ПОЛ–АОЗ систем, системы крови, участвующих в адаптации на базисном, клеточно-молекулярном уровнях. В данной работе изучены взаимоотношения этих гомеостатических систем при физиологическом старении. Установлено увеличение числа межсистемных связей, силы межсистемных и мощности внутрисистемных взаимосвязей. Наблюдаемое усложнение структурно-функциональных взаимодействий гомеостатических систем стареющего организма свидетельствует о возрастзависимой кооперации систем, направленной на сохранение отношений между ними, и меньшей сбалансированности адапционно-приспособительных реакций у лиц пожилого возраста. Изучение характера межсистемных и внутрисистемных интеграций с учетом возрастных аспектов позволило показать адаптационную стратегию стареющего организма, направленную на сохранение его функциональной целостности.

Ключевые слова: системные взаимосвязи, адаптация, физиологическое старение

В условиях прогрессирующего увеличения общей численности пожилого населения мира вопросы сохранения здоровья и повышения продуктивности дополнительных лет жизни представляют собой глобальную медико-социальную проблему, требующую решения на международном уровне. Определение понятия здорового старения и изучение механизмов, формирующих его основу, составляет одно из приоритетных направлений исследо-

ваний в геронтологии, обозначенных в «Программе ООН по исследованиям старения в XXI столетии» (2002 г.) [3].

Уровень здоровья человека определяется его способностью к адаптации, различающейся в каждом из возрастных периодов [1]. Процесс старения характеризуется сложными регуляторными изменениями организма и прогрессирующим ограничением его адаптационных возможностей [2, 12]. Одними из значимых показателей способности к ремоделированию в условиях разных стрессорных воздействий являются межорганные и межсистемные связи [8], взаиморегуляция которых направлена на поддержание гомеостатического равновесия и сохранение целостности организма как функциональной системы [10]. Изучение механизмов адаптационных реакций, характеризующих уровень здоровья человека при физиологическом старении, основанное на анализе корреляционных взаимоотношений функций различных гомеостатических систем, позволит расширить современные представления о механизмах формирования возрастзависимых адаптационных перестроек [7].

Исследованиями последних лет установлена онтогенетическая изменчивость липидного спектра клеточных мембран, иммунной, ПОЛ–АОЗ (антиоксидантная защита) систем, системы крови, участвующих в адаптации на базисном, клеточно-молекулярном уровнях [14, 15]. Однако в последнее время ощущается недостаток работ, посвященных анализу внутри- и межсистемных интеграций данных систем с учетом онтогенеза. Изучение функционирования и взаимодействия сложных систем стареющего организма может быть основано на использовании методов системного анализа, позволяющих оценить корреляционные зависимости между параметрами гомеостатических систем и проанализировать характер и степень выраженности системных изменений с возрастом.

Цель исследования — изучение механизмов адаптационных реакций, характеризующих уровень здоровья человека при старении, основанное на анализе корреляционных взаимоотношений функций различных гомеостатических систем.

Материалы и методы

Изучение параметров иммунной, ПОЛ—АОЗ, липид-транспортной систем и системы крови проводили у 60 условно здоровых лиц зрелого и пожилого возраста. Обследуемый контингент был разделен на возрастные группы, сформированные согласно классификации Н. В. Нагорного (1963): зрелый возраст — 22–60 лет (мужчины), 21–55 лет (женщины); пожилой возраст — 61–74 года (мужчины), 56–74 года (женщины). В категорию условно здоровых были отнесены лица с отсутствием в анамнезе указаний на наличие острых воспалительных процессов не менее чем за 4 нед до момента обследования.

Фенотипирование клеток иммунной системы производили с использованием моноклональных антител к молекулам CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22} , CD_{25} , $HLA DR$ (Беларусь). Концентрацию иммуноглобулинов A , M , G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965) [13]. Фагоцитарную активность нейтрофилов, фагоцитарный резерв, фагоцитарное число, резерв фагоцитарного числа, динамику (суммарный процент завершающих стадий и завершенность фагоцитоза) оценивали по Д. Н. Маянскому и соавт. (1988). Оценивали кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов и их резервные возможности, индекс активации нейтрофилов, резерв индекса активации нейтрофилов, тест восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилов спонтанный, тест восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилов резервный [11]. Содержание ЦИК антиген—антитело определяли методом M. Digeon, M. H. Jover, J. Rizo в модификации П. В. Стручкова (1985) [9]. Измеряли оптическую плотность основного раствора ЦИК крупных (C_3) и мелких (C_4) размеров с последующим расчетом коэффициента их патогенности (C_3/C_4).

Исследование системы ПОЛ—АОЗ включало определение содержания МДА в гемолизате эритроцитов по образованию окрашенного комплекса с 2-тиобарбитуровой кислотой. Интегральный показатель антиоксидантной активности определяли в плазме крови по величине торможения ПОЛ в

модельной системе желточных липопротеидов. Определяли количество восстановленного глутатиона, активности глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, СОД и каталазы [4, 5].

В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП на биохимическом анализаторе FR-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия). Рассчитывали концентрацию холестерина ЛПНП, индекс атерогенности [6]. Лабораторные исследования крови включали развернутый клинический анализ с подсчетом лейкоцитарной формулы и форменных элементов крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. В качестве базового модуля применяли множественную корреляцию (парные и частные корреляции). Парные корреляции (корреляция Пирсона) использовали для расчета корреляции в квадратной матрице одним списком переменных, представляющих собой показатели гомеостатических систем. В полученной матрице были отобраны только значимые корреляционные связи (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Основным методическим приемом обработки данных явилось структурирование полученных корреляций по гомеостатическим системам, в каждой из которых были отобраны связи, коррелирующие с показателями данной системы. Эти связи назывались внутрисистемными и характеризовали потенциал системы. Чем больше было связей, тем активнее система взаимодействовала с внутренними показателями. С помощью полученных внутрисистемных связей была рассчитана мощность системы — D (среднеарифметическая величина корреляционных связей (r) без учета прямых и обратных связей). Чем выше показатель D и больше число связей, тем выше мощность системы и, соответственно, активнее гомеостатический режим.

Следующим этапом исследования явилась группировка корреляционных связей, характеризующих активность системных взаимоотношений. С помощью полученных межсистемных связей была рассчитана сила системы — R (среднеарифметическая величина корреляционных связей (r) без учета прямых и обратных связей). Рассматривали связи между иммунной, липид-транспортной, ПОЛ—АОЗ системами и системой крови, затем липид-транспортной системы с системой ПОЛ—АОЗ и системой крови и т. д. Межсистемные

и внутрисистемные корреляции дифференцировали на сильные ($r=0,70-0,90$), средней силы ($r=0,50-0,69$) и слабые связи ($r=0,30-0,49$).

Результаты и обсуждение

На рисунке показаны системные взаимосвязи у лиц зрелого возраста, взятых в качестве контрольной группы, и у пожилых людей, составивших группу сравнения.

В результате исследований установлено, что общее число выделенных внутрисистемных связей в пожилом возрасте было ниже ($n=34$), чем среди лиц зрелого возраста ($n=37$), в то время как число межсистемных корреляций увеличивалось ($n=35$) относительно лиц зрелого возраста ($n=32$), что указывает на активизацию взаимодействий систем гомеостаза при старении.

Установлена четкая разница между показателями мощности (D) и силы (R) связи у лиц пожилого возраста с показателями у лиц контрольной группы. У пожилых лиц отмечали повышенную активность взаимодействий показателей как внутри, так и между системами.

Так, внутрисистемные мощности (D) у людей пожилого возраста превышали аналогичные показатели у лиц контрольной группы: для системы ПОЛ—АОЗ — $0,63/4$ и $0,49/3$, липид-транспортной системы — $0,74/4$ и $0,62/4$, иммунной системы — $0,55/19$ и $0,53/23$, системы крови — $0,75/7$ и $0,68/7$, соответственно. Если в зрелом возрасте показатель мощности внутрисистемных корреляционных связей находился в диапазоне слабой ($r=0,30-0,49$) и средней ($r=0,50-0,69$) силы связей, то в пожилом соответствовал сильным связям ($r=0,70-0,90$) и диапазону связей средней силы ($r=0,50-0,69$). Повышение мощности связей между показателями

каждой из включенных в исследование систем свидетельствует о стремлении стареющего организма к сохранению гомеостатического равновесия.

Величины, характеризующие межсистемные (R) интеграции у лиц пожилого возраста, превышали аналогичные показатели у лиц контрольной группы: между системой иммунитета и липид-транспортной системой — $0,49/7$ и $0,45/3$, системой ПОЛ—АОЗ и системой крови — $0,52/2$ и $0,48/6$, липид-транспортной системой и системой крови — $0,57/3$ и $0,41/2$, иммунной системой и системой крови — $0,54/11$ и $0,53/11$, системой иммунитета и ПОЛ—АОЗ-системой — $0,52/12$ и $0,50/8$. Таким образом, в зрелом возрасте показатель силы межсистемных связей находился, преимущественно, в диапазоне слабой ($r=0,30-0,49$) силы связей, в пожилом — соответствовал диапазону связей средней силы ($r=0,50-0,69$).

Сохранение гомеостатического равновесия организма обеспечивается адекватной величиной стрессорного воздействия, метаболической перестройкой систем, обусловленной их гибкостью за счет небольшого числа связей между параметрами, предполагающих наличие достаточного числа степеней свободы. Наблюдаемое усложнение структурно-функциональных взаимодействий гомеостатических систем стареющего организма (увеличение числа межсистемных связей и силы межсистемных и внутрисистемных корреляций) свидетельствует о возрастзависимой кооперации систем, направленной на сохранение отношений между ними и меньшей сбалансированности адаптационно-приспособительных реакций у лиц пожилого возраста. Реорганизация гомеостатических систем в пожилом возрасте основана на перераспределении резервов в пользу систем, элиминирующих патологические влияния внешней среды и нарушений в работе организма.



Системные взаимосвязи у лиц зрелого (а) и пожилого (б) возраста.

$D=r/n$, где D — мощность внутрисистемных корреляционных связей, r — среднеарифметическая величина корреляционных связей, n — число внутрисистемных связей; $R=r/n$, где R — сила межсистемных корреляционных связей, r — среднеарифметическая величина корреляционных связей, n — число межсистемных связей

Таким образом, изучение характера межсистемных и внутрисистемных интеграций, проведенное с учетом возрастных аспектов, позволило показать адаптационную стратегию стареющего организма, направленную на сохранение взаимоотношений систем гомеостаза, что согласуется с системной теорией старения, рассматривающей процесс старения в свете возрастзависимой дезинтеграции организма как системы.

Выводы

Процесс физиологического старения сопровождается нарушением регуляторных механизмов гомеостатических систем, проявляющихся дисбалансом их внутри- и межсистемных интеграций. Увеличение в пожилом возрасте числа межсистемных связей, силы межсистемных и мощности внутрисистемных взаимосвязей свидетельствует о возрастзависимой кооперации систем, направленной на сохранение гомеостаза, и меньшей сбалансированности адаптационно-приспособительных реакций.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Этюды об адаптации и путях сохранения здоровья. М., 2002.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 1.

3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 2.
4. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. СПб.: Интермедика, 1999.
5. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 59–62.
6. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: ПитерКом, 1999.
7. Крутько В.Н., Гаврилов М.А., Донцов В.И. Исследование изменений системной интеграции функций при старении у женщин // Вестн. восстановительной мед. 2012. Т. 4. С. 65–67.
8. Куликов В.И., Сафронов И.Д. Межорганные и межсистемные взаимоотношения как показатель адаптивных возможностей организма // В сб.: Концепция сохранения здоровья человека на Крайнем Севере. Норильск, 1994. С. 52–54.
9. Стручков П.В. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. 1985. № 7. С. 410–412.
10. Судаков К.В. Адаптивный результат в функциональных системах организма // Успехи соврем. биол. 2009. Т. 129. № 1. С. 3–9.
11. Шмелев Е.В. Модификация метода Park // Лаб. дело. 1979. № 9. С. 13–15.
12. Le Couteur D., Simpson S. Adaptive senectitude: the longevity effects of aging // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66. P. 179–182.
13. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.S. Immunochemical quantitation of antigen by simple radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. Vol. 2. № 3. P. 235–254.
14. Ristow M., Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis) // Exp. Geront. 2010. Vol. 45. P. 410–418.
15. Salvoli S., Monti D., Lanzarini C. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraise // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19(9). P. 1675–1684.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 290–293

O. Yu. Kytikova, T. A. Gvozdenko, L. V. Veremchuk

FEATURES OF INTERRELATIONS OF HOMEOSTATIC SYSTEMS AS INDICATORS OF ADAPTIVE REORGANIZATIONS IN ELDERLY

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, RAMS — Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, 73-g, ul. Russkaya, Vladivostok 690105; e-mail: vfdnz@mail.ru

The aging process is characterized by progressive limitation of the adaptive capacities of the organism determining the level of human health. The analysis of the functioning systems involved in the adaptation of structural and functional modifications of the body, is one of the important areas of the research in the medicine. Investigation of mechanisms of adaptive reactions is possible on the basis of an assessment of the correlation of the relationship of homeostatic functions of various body systems. A number of clinical studies during the last decades showed ontogenetic variability of the lipid spectrum of cell membranes, immune, lipid peroxidation–antioxidant protection systems, blood system, involved in the adaptation of the underlying cellular and molecular levels. The relationship of some homeostatic systems during physiological aging was investigated. We found the increase in the amount of intersystem relationship, the power of intersystem and intrasystem relationship. The observed complexity of structural and functional interactions of homeostatic systems of the aging body indicates age-dependent cooperative systems, aimed at preserving the relationships between them, and a smaller balance of adaptive reactions in the elderly. The study of the nature of intersystem and intrasystem integrations with age aspects allowed showing the adaptive strategy of an aging organism, aimed at preserving its functional integrity.

Key words: *system's relationships, adaptation, physiological aging*

М. Е. Малышев¹, В. В. Лобейко², А. К. Иорданишвили³

ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮНЫ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242 Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: mdgrey@mail.ru

В статье проведена оценка показателей секреторного иммунитета слюны у 109 человек разного возраста (22–90 лет), постоянно проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области и не имеющих заболеваний слюнных желез. Исследовали содержание в слюне *IgA*, *IgM*, *IgG* и секреторного *IgA*, а также провоспалительных (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*) и противовоспалительных (рецепторного антагониста *IL-1*, *IL-4*, *IL-10*) цитокинов методом иммуноферментного анализа. В ходе исследования установлено, что уровень *slgA* в слюне с возрастом повышается, достигая максимальных значений в группе пожилых людей, однако у людей старческого возраста содержание *slgA* в слюне падало. Также у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдали изменения в содержании цитокинов в слюне: повышение уровня провоспалительных *IL-1β* и *TNF-α* и противовоспалительного *IL-10* с одновременным снижением *IL-8* (основного хемотаксического фактора для нейтрофилов). Данные изменения могут приводить к дисбалансу в местном иммунном ответе на патоген и развитию как аутоиммунных, так и воспалительных заболеваний полости рта.

Ключевые слова: геронтостоматология, слюна, иммуноглобулины, цитокины

Исследование слюны является ценным неинвазивным методом оценки общего состояния организма и, в особенности, органов полости рта. Сбор слюны удобен и прост, он безболезнен, риск заражения медицинского персонала значительно меньше, чем при работе с кровью, содержание некоторых веществ в слюне (например, гормонов, антител, лекарств и так далее) отражает их концентрацию в крови. Современные технологии исследования белков в биологических средах позволяют определять уровни разных иммунных показателей и их биологической активности в слюне и других секретах, содержащих изучаемые белки в минимальных концентрациях [20, 21]. Состав слюны

зависит от целого ряда внешних и внутренних факторов: питания, состояния нейроиммуноэндокринной системы, возраста и т. д. Таким образом, при оценке функциональных характеристик секрета слюнных желез необходимо учитывать влияние этих факторов. Количественный и качественный состав слюны зависит от возраста [2]. У пожилых людей подчелюстные железы синтезируют меньше белка и α -амилазы, чем у людей молодого возраста, что определяет соответствующие отличия слюны данных возрастных групп [4, 7, 17].

Известно, что с возрастом учащаются случаи различных инфекционных и аутоиммунных заболеваний, что обусловлено возрастными дефектами иммунной системы [19]. Нарушение баланса между системами, способствующими развитию воспаления, и системами, препятствующими ему, приводит, в конечном счете, к развитию такого хронического состояния, как «воспалительное старение» (*inflammaging*) [2, 13]. Возрастные изменения в иммунной системе начинаются довольно рано и касаются, прежде всего, популяции *T*-лимфоцитов, которая играет ключевую роль в протекции различных заболеваний, в том числе и воспалительного генеза [5, 8, 22]. При этом наименее исследованным аспектом иммунного старения на сегодня остается состояние мукозоассоциированной лимфоидной ткани — периферического отдела иммунной системы, обеспечивающего защиту слизистой оболочки против антигенов, в частности показатели секреторного иммунитета слюны [12].

Система иммунной защиты ротовой полости удачно сочетает разнообразные неспецифические и специфические факторы, обеспечивающие эффективную защиту от кариесогенных и иных болезнетворных микробов. Особое значение имеет

антимикробная активность слюны. Слюна содержит широкий набор веществ, обладающих выраженными бактерицидными свойствами: лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, отдельные компоненты комплемента и пр. В слюне также постоянно присутствует до 200 тыс. фагоцитирующих клеток. В соединительнотканной строме ротовой полости также обнаруживают клеточные элементы неспецифической резистентности: активно мигрирующие тканевые макрофаги, фибробласты, гранулоциты и тучные клетки [20, 21]. Система специфической иммунной защиты ротовой полости представлена мощными миндалинами глоточного кольца, хорошо развитой системой лимфоидного дренирования в подчелюстных, подъязычных, околоушных и шейных лимфоузлах. В тканях обнаруживают лимфоидные скопления, а в слюне — лимфоциты и широкий спектр *Ig*. Снижение содержания в слюне *Ig*, особенно *IgA*, чревато гнойно-воспалительными или аллергическими заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости [4, 6, 7].

В последние годы накопилось достаточно много информации о роли про- и противовоспалительных цитокинов в процессе формирования воспалительных реакций. Многие цитокины присутствуют в слюне. Это показано для *IL-1*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* , *IFN- γ* , эпидермального и других факторов роста, других цитокинов [17]. Их продуцируют встроенные в эпителий слизистой оболочки лимфоциты и макрофаги под влиянием флогогенных стимулов, поступающих в ротовую полость и верхние дыхательные пути. Вторым источником цитокинов в слюне является сывороточный транссудат, третьим — слюнные железы, которые также синтезируют некоторые цитокины [9], и, наконец, цитокины вырабатываются эпителием слизистой оболочки, особенно при контакте с микроорганизмами [23]. Примечательно, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на местный синтез [1, 24].

Для суждения о характере реакций секреторного иммунитета на внешние воздействия, а также их зависимости от эндогенных факторов, изменений при различных заболеваниях необходимо иметь точные, полученные на большом числе наблюдений сведения о нормах показателей секреторного иммунитета. При этом до сих пор не разработаны возрастные нормы иммунных показателей слюны. Вариативность нормальных показателей также зависит и от географического местоположения, кли-

матических условий, напряженности геомагнитного поля и т. д.

Целью настоящего исследования явилось изучение возрастных колебаний иммунных показателей слюны у здоровых жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Материалы и методы

Материалом исследования служила слюна 109 лиц 22–90 лет, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, осмотренных в порядке плановой санации на базе во Врачебно-физкультурном диспансере Красногвардейского района и не имеющих заболеваний слюнных желез. Испытуемые были разделены на четыре группы: молодые (22–44 года — 32 человека), средний возраст (45–60 лет — 42 человека), пожилые (61–74 года — 20 человек) и люди старческого возраста (75–90 лет — 15 человек). Забор слюны проводили утром с 9 до 10 ч. Перед сбором слюны пациент полоскал ротовую полость 100 мл тепло-го бледно-розового раствора марганцевого кислого калия. После этого в течение последующих 10–15 мин больной собирал слюну в сухую пробирку в количестве около 7 мл.

Содержание в слюне *Ig* (*IgA*, *IgM*, *IgG* и секреторного — *sIgA*), провоспалительных (*IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α*) и противовоспалительных (рецепторного антагониста *IL-1* (*RAIL*), *IL-4*, *IL-10*) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку проводили стандартными методами вариационной статистики. Сравнение средних показателей проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Имуноглобулины — защитные белки сыворотки крови или секретов, обладающие функцией антител и относящиеся к глобулиновой фракции. Следует отметить, что соотношение *Ig* в полости рта иное, чем в сыворотке крови. Секреторные антитела ротовой жидкости являются *Ig* классов *IgA* и *IgM* и имеют местное происхождение. Они вырабатываются плазматическими клетками, расположенными под базальной мембраной в соединительнотканном слое слизистой оболочки — в собственной пластинке (*lamina propria*) [18].

Если в сыворотке крови человека представлены, в основном, *IgG*, а *IgM* содержатся в небольшом количестве, то в слюне уровень *IgA* может быть в 100 раз выше, чем концентрация *IgG*. Результаты исследования концентрации *Ig* в слюне в разном возрасте представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, уровень *sIgA* с возрастом повышается, достигая максимальных значений у пожилых людей, однако у людей старческого возраста содержание *sIgA* в слюне падало, достоверно отличаясь от показателей у пожилых ($p < 0,05$). Известно, что *sIgA* играет важную роль в местной иммунной защите слизистой оболочки. Основная роль антител класса *IgA* состоит в предупреждении прикрепления бактерий и микробных токсинов к эпителию, абсорбции вредных ксенобиотиков. *IgA* являются важным элементом первой линии защиты против патогенов. Высокоаффинные *IgA*-антитела обладают хорошей вируснейтрализующей активностью [16], секретируются плазмочитами подслизистого слоя миндалин и клетками *lamina propria*. В слюне содержится гораздо больше *sIgA*, чем других *Ig*: например, в слюне, выделяемой околоушными железами, соотношение *IgA/IgG* в 400 раз превышает таковое в сыворотке крови [23].

Наряду с *IgA*, в секретах содержатся *Ig* и других классов. *IgG* попадает в секреты путем пассивной диффузии. При анализе содержания несекреторных *Ig* было отмечено, что содержание *IgG* у молодых лиц достоверно ниже по сравнению с показателями лиц среднего возраста, причем такая же тенденция сохраняется и при сравнении с другими возрастными группами. Средние величины *IgA* и *IgM* не имели статистически значимых различий у лиц всех сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Антитела *IgG*-класса обладают провоспалительными свойствами и приобретают иммунопатологическую роль, когда невозможна элиминация антигена [10]. Несекреторные *Ig* попадают в полость рта с током крови, но они могут также синтезироваться непосредственно в ней плазмочитами после специфической стимуляции. Затем они поступают в место иммунного конфликта — в подслизистый или слизистый слой. Факторами, усиливающими поступление сывороточных *Ig* в секреты, являются воспалительные процессы слизистой оболочки рта, ее травма, местные аллергические реакции. В подобных ситуациях поступление большого количества сывороточных антител к месту действия антигена является биологически целесообразным механизмом усиления местного иммунитета. Соответственно, можно предполагать, что именно у молодых лиц барьерная функция слизистой оболочки рта оптимальна, поэтому процесс проникновения несекреторных *Ig* в слюну у данной группы лиц наименее выражен.

Исследование изменений уровня цитокинов как в сыворотке крови, так и в слюне может считаться важным диагностическим показателем, выявляющим развитие воспаления. Дисбаланс в системе цитокинов может привести к развитию неэффективного воспаления и недостаточности регенеративных процессов [14, 15]. Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*) приведены в табл. 2.

Несмотря на то, что *IL-6* в последнее время рассматривают как один из важных биомаркеров развития воспаления при различных заболеваниях, мы не наблюдали достоверных различий между группами исследуемых по уровню *IL-6*. Однако было отмечено, что в молодом возрасте концентрация *IL-8* достоверно ниже, чем у лиц пожилого и старческого возраста. *IL-8*, известный как хемотаксический фактор и фактор, активирующий нейтрофилы, обладает также выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, таким образом играя важную роль в местном иммунитете [3]. Вероятно, снижение концентрации *IL-8* с возрастом приводит к снижению хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления в ротовой полости и повышению частоты развития бактериальных осложнений [11]. При этом мы наблюдали повышение концентрации цитокинов *IL-1β* и *TNF-α* у лиц пожилого и старческого возраста. Эти цитокины являются главными медиаторами развития

Таблица 1

Концентрация *Ig* (г/л) в слюне у здоровых жителей разных возрастных групп Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Возраст, лет	<i>sIgA</i>	<i>IgA</i>	<i>IgG</i>	<i>IgM</i>
22–44, n=32	0,71±0,12	0,14±0,05	0,04±0,01	0,05±0,02
45–60, n=42	0,81±0,07	0,15±0,06	0,07±0,01	0,08±0,01
P_{1-2}	<0,05			
61–74, n=20	0,92±0,07	0,15±0,08	0,09±0,02	0,07±0,01
75–90, n=15	0,72±0,07	0,14±0,05	0,08±0,03	0,07±0,02
P_{3-4}	<0,05			

Концентрация провоспалительных цитокинов (пг/мл) в слюне у здоровых жителей разных возрастных групп Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Возраст, лет	<i>IL-1β</i>	<i>IL-6</i>	<i>IL-8</i>	<i>TNF-α</i>
22–44, n=32	6,9±2,1	8,1±2,9	601±51	6,4±1,2
45–60, n=42	10,5±3,2	8,4±3,5	537±29	5,3±1,4
61–74, n=20	15,5±3,2*	10,5±3,6	411±44*	18,3±2,9*
75–90, n=15	25,9±2,7**	12,5±5,1	342±31**	29,6±3,2**

Примечание. Здесь и в табл. 3: различия достоверны по сравнению с показателями у лиц молодого (22–44 лет) возраста при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма в ответ на внедрение патогена [3]. Содержание противовоспалительных цитокинов (*RAIL*, *IL-4*, *IL-10*) приведено в табл. 3.

Не было отмечено достоверной разницы между возрастными группами по содержанию в слюне рецепторного антагониста *IL-1*, а также *IL-4*, плейотропного регулятора, стимулирующего пролиферацию *B*-лимфоцитов. При этом мы наблюдали достоверное повышение с возрастом основного противовоспалительного цитокина *IL-10*, который ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода макрофагами и моноцитами, также снижая активность клеточного иммунитета [3].

Заключение

Исследование показало, что у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдаются изменения в содержании цитокинов в слюне: повышение уровня провоспалительных *IL-1β* и *TNF-α* и противовоспалительного *IL-10* с одновременным снижением *IL-8* (основного хемотаксического фактора для нейтрофилов). Данные изменения могут приводить к дисбалансу в местном иммунном ответе на патоген и развитию как аутоиммунных, так и воспалительных заболеваний слюнных желез и полости рта.

Литература

1. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. и др. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 3. С. 9–14.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
4. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Мед. лит., 2007.

Концентрация противовоспалительных цитокинов (пг/мл) в слюне у здоровых жителей разных возрастных групп Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Возраст, лет	<i>RAIL</i>	<i>IL-4</i>	<i>IL-10</i>
22–44, n=32	3,9±1,1	8,9±2,1	8,4±1,6
45–60, n=42	3,5±0,4	12,5±3,4	12,3±1,2*
61–74, n=20	2,5±1,1	7,5±3,1	15,6±1,9**
75–90, n=15	2,6±0,8	8,9±2,8	26,7±2,2***

5. Медведева М.В. Факторы антиинфекционной защиты крови, слезной жидкости и слюны здоровых лиц, проживающих в регионах с различным уровнем напряженности геомагнитного поля // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2013. № 3. С. 13–18.

6. Медведева М.В., Калуцкий П.В. Характеристика цитокинового статуса крови, слезной жидкости и слюны здоровых лиц, проживающих в регионах с различным уровнем напряженности геомагнитного поля // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2013. № 4. С. 21–25.

7. Тарасенко Л.М., Непорада К. С. Биохимия полости рта. Полтава: Полтава, 2008.

8. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус // Клини. геронтол. 2003. Т. 9. № 3. С. 8–17.

9. Black K.P., Merrill K.W., Jackson S., Kats J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity // Oral Microbiol. Immunol. 2000. Vol. 15. № 2. P. 74–81.

10. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 67, Suppl. 1. S. 69–76.

11. Candore G., Colonna-Romano G., Lio D. et al. Immunological and Immunogenetic markers of successful and unsuccessful ageing // Adv. Cell Aging Geront. 2003. № 13. P. 29–45.

12. Caruso C., Buffa S., Candore G. et al. Mechanisms of immunosenescence // Immunity & Ageing. 2009. № 6. P. 10–18.

13. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. № 908. P. 208–218.

14. Globerson A., Effros R.B. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the age // Rev. Immunol. today. 2000. Vol. 21. № 10. P. 515–521.

15. Howcroft T.K., Campisi Y., Louis G.B. et al. The role of inflammation in age-related disease // Aging. 2013. Vol. 5. № 1. P. 84–93.

16. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The immune system in health and disease. London, San Francisco, Philadelphia: Current Biology Ltd., 1996.

17. Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S. et al. Salivary growth factors in health and disease // Adv. Dent. Res. 2000. Vol. 14. № 5. P. 99–102.
18. Kaufman E., Lamster I.B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. A review // J. clin. Periodontol. 2000. Vol. 27. P. 453–465.
19. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // Exp. Geront. 2004. № 39. P. 687–699.
20. Lee Y.H., Wong D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases // Amer. J. Dent. 2009. Vol. 22. P. 241–248.
21. Miller C.S., King C. P. Jr., Langub M.C. et al. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study // J. Amer. Dent. Ass. 2006. Vol. 137. P. 322–329.
22. Miller R.A. Ageing and immune function // Int. Rev. Cytol. 1999. № 124. P. 184–215.
23. Steele C., Fidel P.L. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* // Infec. Immunol. 2002. Vol. 70. № 2. P. 577–583.
24. Taba M. Jr, Kinney J., Kim A.S., Giannobile W.V. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases // Dent. Clin. North. Amer. 2005. Vol. 49. P. 551–571.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 294–298

M. Ye. Malyshev¹, V. V. Lobeyko², A. K. Iordanishvili³

**IMMUNE PARAMETERS OF SALIVA IN PERSONS OF DIFFERENT AGE RESIDING
IN ST. PETERSBURG AND LENINGRAD REGION**

¹ Saint-Peterburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency, 3, Budapestskaya ul., St. Petersburg 192242;

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

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

The article presents the estimation of indicators of saliva secretory immunity in 109 people of different ages (22–90 years) residing in St. Petersburg and the Leningrad region, with no diseases of the salivary glands. The content in saliva *IgA*, *IgM*, *IgG* and secretory *IgA*, and pro-inflammatory (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*) and anti-inflammatory (*IL-1* receptor antagonist, *IL-4*, *IL-10*) cytokines was studied by ELISA. The study established that the level of *sIgA* in saliva increases with age, reaching maximum values in a group of elderly people, but content of *sIgA* in saliva was falling in people of senile age. In patients of elderly and senile age we also observed changes in the content of cytokines in saliva: increased levels of proinflammatory *IL-1β* and *TNF-α* and anti-*IL-10*, with a simultaneous decrease of *IL-8* (the main chemotactic factor for neutrophils). These changes may cause an imbalance in the local immune response to the pathogen and development of both autoimmune and inflammatory diseases of the oral cavity.

Key words: gerontostomatology, saliva, immunoglobulins, cytokines

Е. В. Дюков, Н. Ю. Бачинская, В. А. Холин, А. К. Коляда, А. М. Вайсерман

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

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

Болезнь Альцгеймера (БА) была и остается одной из важнейших экономических и медико-социальных проблем современного общества. В многочисленных исследованиях отмечена роль генетических и эпигенетических факторов в развитии этого заболевания. Повышенный риск возникновения БА связан с определенными полиморфными вариантами гена APOE, а также некоторых других генов, в меньшей степени влияющих на повышение риска возникновения заболевания. В обзоре обсуждаются исследования последних лет, свидетельствующие о роли генетических и эпигенетических факторов в этиологии и патогенезе БА.

Ключевые слова: старение, ген APOE, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, фармакогеномика

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание людей пожилого и старческого возраста. БА и связанная с ней деменция являются серьезной геронтологической проблемой всемирного здравоохранения и причиной инвалидности у пожилых людей. Деменция сопровождается прогрессирующим ухудшением познавательных способностей, широким спектром сложных поведенческих расстройств и, в конечном итоге, смертью. БА является наиболее часто встречающейся (50–70 % всех случаев) формой деменции [11].

Распространенность БА возрастает от 2 % в возрасте 60–65 лет до 30–35 % у людей старше 80 лет [45]. В 2010 г. в мире насчитывалось 35,6 млн человек, страдающих слабоумием, и это число удвоится к 2030 г. [6]. Существующие методы лечения БА немногочисленны и, как правило, имеют низкую эффективность. Воспаление, накопление β -амилоида, окислительные и сосудистые повреждения играют важную роль в нейродегенеративных процессах при БА [32, 39]. При вскрытии у 33 % пациентов с БА имелись признаки инфаркта мозга, следовательно, цереброваскулярные заболевания являются фактором риска для БА [29]. Патогенез БА характеризуется накоплением неправильно

упакованных белков, окислительных повреждений и воспалительных изменений, приводящих к потере синаптических связей и гибели нейронов определенных областей мозга [46]. Основными отделами мозга, в которых происходят морфологические и функциональные изменения при БА, являются гиппокамп, медиобазальные отделы лобных частей мозга, а также амигдаларные ядра и медиальные отделы височных долей коры [1]. Одним из факторов, приводящих к гибели нервных клеток и когнитивным нарушениям, сопровождающих БА, является патологическое накопление в ткани мозга агрегатов β -амилоида [1]. Следует отметить, что β -амилоид был найден как в мозге людей пожилого возраста, не страдающих БА, так и у пациентов с БА, поэтому его роль в патогенезе сенильного типа БА (СТБА) неясна [5]. Некоторые исследователи утверждают, что количество отложений β -амилоида не коррелирует с когнитивными нарушениями при БА [16].

В ходе многочисленных исследований были выявлены генетические детерминанты возрастзависимых заболеваний. Обнаружены ассоциации нейродегенерации при БА с изменением экспрессии более 200 генов [13]. В данном обзоре изложены основные генетические и эпигенетические аспекты БА.

ГЕНЕТИКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*Пресенильный тип болезни Альцгеймера
(синоним — пресенильная деменция
альцгеймеровского типа, ПДАТ)*

Этот вариант БА манифестирует в возрасте до 65 лет. Частота встречаемости, по различным оценкам, — от 0–1 [9] до 6–7 % [42] от общего числа случаев БА. Значительная часть ПДАТ обусловлена аутосомно-доминантной мутацией в одном из трех генов: в гене, кодирующем пред-

шественник белка β -амилоида (*APP*) [24], пресенилина 1 (*PSEN1*) [53] или пресенилина 2 (*PSEN2*) [35]. Большинство этих мутаций доминантно наследуемы, однако не все они полностью пенетрантны. Клинические особенности варьируют в зависимости от локуса, в котором происходит мутация, и ее позиции внутри каждого гена [42].

PSEN1

Наиболее распространенной (18–50% всех случаев ПДАТ) является мутация в гене *PSEN1*, который кодирует белок, участвующий в расщеплении *APP* с образованием β -амилоида. *PSEN1* находится на хромосоме 14 (14q24.3). На сегодня известно более 185 мутаций в гене *PSEN1*, приводящих к развитию ПДАТ [15]. Некоторые вариации течения заболевания объясняются специфичностью мутаций в *PSEN1* [50]. Белок *PSEN1* является компонентом γ -секретазы, участвующей в расщеплении белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, *APP*) [56]. Мутации в *PSEN1* изменяют активность γ -секретазы, увеличивая количество β -амилоида 42 [14]. Условно мутации в гене *PSEN1* можно разделить на две группы: когда изменения в строении белка возникают до 200-й аминокислоты и после нее. Патология в результате мутаций до 200-го положения сопровождается клиническими проявлениями БА, тогда как мутации в последующих позициях в белке характеризуются более тяжелыми амилоидными ангиопатиями [51].

PSEN2

Ген *PSEN2* находится на хромосоме 1 (1q31–q42). Мутации в *PSEN2*, вызывающие ПДАТ, относительно редки по сравнению с *PSEN1* и вызывают заболевание в более позднем возрасте. Продолжительность жизни пациента после постановки диагноза также больше (в среднем 10,6 года) [28]. На сегодняшний день известно 12 мутаций в гене *PSEN2* [15]. Хотя точная роль белка *PSEN2* неизвестна, предполагается сходство его функций с белком *PSEN1* [34].

APP

Ген *APP*, расположенный на хромосоме 21 (21q21.2–21q21.3), является одним из первых генов, в котором были идентифицированы мутации, вызывающие БА. Выделяют три основных изоформы *APP* (*APP695*, *APP751* и *APP770*), содержащие 695, 751 и 770 аминокислот, соответ-

ственно, образующихся в результате альтернативного сплайсинга. Существует несколько предположений относительно функции белка *APP*, чаще всего обсуждается его участие в развитии синапсов и миграции нейронов [45]. Достоверно известно, что *APP* расщепляется до β -молекул, в том числе β -амилоида 42 [46]. На сегодня изучено более 25 мутаций в гене *APP*, приводящих к накоплению β -амилоида 42 [57]. Увеличение количества копий гена *APP*, в том числе у пациентов с синдромом Дауна [23], часто вызывает ПДАТ в связи с ростом производства и накопления β -амилоида 42 [55]. Мутации в гене *APP* составляют 13–16% от всех случаев ПДАТ [48].

Сенильный тип болезни Альцгеймера (синоним — *сенильная деменция* *альцгеймеровского типа, СДАТ*)

Наличие специфических мутаций в генах предрасположенности к БА повышает вероятность развития заболевания. Одиночные нуклеотидные полиморфизмы во многих генах предрасположенности увеличивают риск развития БА, но каждый из них в малой доле повышает риск заболевания. Исследования общегеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) выявили множество генов с высокой степенью ассоциации с БА: *APOE*, *BIN1*, *CLU*, *ABCA7*, *CR1*, *PICALM*, *MS4A6A*, *CD33*, *MS4A4E* и *CD2AP* [47].

Аполипопротеин E

Наиболее изученный ген, эффект которого проявляется на поздних стадиях БА, — *APOE*, расположенный на 19-й хромосоме. Ген *APOE* имеет три аллеля — *APOE* $\epsilon 2$, *APOE* $\epsilon 3$ и *APOE* $\epsilon 4$. Аллель *APOE* $\epsilon 4$ имеет самое высокое влияние на риск возникновения БА. Риск БА у носителей $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипа выше, чем у лиц с одним аллелем $\epsilon 4$ ($\epsilon 2/\epsilon 4$ — увеличение риска в 2,6 раза; $\epsilon 3/\epsilon 4$ — в 3,2 раза; $\epsilon 4/\epsilon 4$ — в 14,9 раза в сравнении с носителями $\epsilon 3/\epsilon 3$ аллеля) в европейской популяции [19]. Наличие *APOE* $\epsilon 4$ аллеля не обеспечивает обязательного развития БА; предполагается, что существуют дополнительные факторы, модулирующие влияние *APOE* $\epsilon 4$ аллеля на развитие БА, такие как вклад других генов восприимчивости и факторов окружающей среды. Однако наличие *APOE* $\epsilon 4$ аллеля является наиболее важным фактором риска для развития СДАТ. Помимо *APOE*, есть много других генов, обуславливающих повышение риска возникновения БА. Роль некоторых из них была подтверждена генетичес-

кими исследованиями, в то время как роль других остается спорной.

Другие гены, влияющие на риск возникновения болезни Альцгеймера

Несколько генов, обуславливающих предрасположенность к БА, выделены в ходе недавних независимых исследований. Три наиболее известных: *PICALM* — ген, кодирующий фосфатидилинозит-связывающий белок клатрин; *CLU* — ген, кодирующий кластерин (также известный как аполипопротеин J); *CR1* — ген, выступающий в роли кофактора в расщеплении *C3b*, активирующего воспалительную реакцию при БА [31, 33]. Кластерин участвует в агрегации β -амилоида, регуляции липидного обмена в мозге и торможении апоптоза нейронов [18]. *PICALM* участвует в процессе синаптической передачи и удалении апоптотических клеток [26]. *APOE* ($\epsilon 4$) и *PICALM* (*rs3851179*) взаимодействуют синергически и увеличивают риск возникновения БА [31]. Обсуждается также возможная роль гена *CD33*, оказывающего влияние на синаптическую передачу [20], а также гена, кодирующего глицин-богатый связывающий белок 2 (*GAB2*), связанный с синтезом белка амилоида. Наличие этих генов при взаимодействии с *APOE* $\epsilon 4$ формой белка может увеличивать риск возникновения БА [20].

ЭПИГЕНЕТИКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Результаты исследований на животных и человеке показывают, что эпигенетические механизмы способны влиять на риск развития БА [30]. К эпигенетическим относятся процессы, связанные с устойчиво воспроизводящимися в ряду клеточных поколений изменениями экспрессии генов, не связанными с изменением структуры входящей в их состав ДНК. Основными механизмами эпигенетического контроля является метилирование цитозиновых оснований ДНК, модификации (прежде всего — ацетилирование) гистонов, входящих в состав хроматина, а также регуляция при помощи некодирующих микро-РНК [17, 22, 30]. Эпигенетические механизмы, хотя и являются обратимыми, могут вызывать долговременные изменения в контроле экспрессии генов, приводя к длительным и прогрессирующим поведенческим отклонениям и характерным неврологическим и психическим расстройствам [58]. Многие хронические неврологические и психические заболевания

могут иметь, по крайней мере частично, эпигенетическую этиологию [25].

Генетическая составляющая БА сама по себе не может в полной мере объяснить патогенез заболевания [41]. Мутации в генах, кодирующих *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, как известно, вызывают раннее начало семейной формы БА. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев присутствие *APOE* $\epsilon 4$ аллелей оказывается лишь фактором риска, а не причиной болезни. Эпигенетические механизмы и/или факторы окружающей среды могут влиять на риск развития БА [59]. Изучение эпигенетических изменений при БА может помочь объяснить, в частности, почему у некоторых членов семьи болезнь развивается, а у других нет. Исследования монозиготных близнецов указывают на то, что в молодости близнецы практически неотличимы по их генетическим профилям, но у пожилых пар близнецов наблюдают существенные различия в эпигенетических профилях [22]. Большой объем данных свидетельствует о том, что ген-экологические взаимодействия реализуются в патофизиологии разных типов деменции при участии эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов [59]. Воздействия определенных компонентов пищи, токсинов, а также модификации поведения могут активировать или ингибировать экспрессию генов без изменения структуры входящей в их состав ДНК.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК происходит за счет добавления метильной группы в 5-м положении цитозина, как правило, в составе CpG-динуклеотида. В геноме человека группы CpG-динуклеотидов сосредоточены в регионах, называемых CpG-островками, которые обычно находятся в пределах или вблизи области промотора гена. Метилирование цитозина в этих регионах препятствует связыванию транскрипционных факторов и, таким образом, обеспечивает репрессию (silencing) генов. Метилирование ДНК имеет определенные физиологические функции, например, обеспечивает инактивацию X-хромосомы, оно также играет определяющую роль в патогенезе многих заболеваний. D. Mastroeni и соавт. указали на эпигенетические дисфункции при БА, проявляющиеся в уменьшении метилирования ДНК в энторинальной коре [38], а P. N. Silva и соавт. сообщили о гиперметилировании гена *HTERT* [54].

О возможной роли эпигенетических механизмов в развитии деменции также свидетельствуют

нарушения процессов метилирования, обнаруживающиеся в мозге людей, страдающих слабоумием [13, 40]. Кроме того, эти изменения обнаруживаются раньше патологических и клинических проявлений деменции и, следовательно, могут указывать на роль эпигенетических механизмов в развитии заболевания. Уровень S-аденозилметионина, который необходим для метилирования ДНК и гистонов, снижается при БА [40]. Кроме того, многие исследования выявили эпигенетические механизмы, изменения активности генов, связанные с синтезом β -амилоида. Было установлено, что ген неприлизина, кодирующий фермент, разрушающий β -амилоид, метилируется под влиянием β -амилоида [13]. Таким образом, эпигенетические механизмы обуславливают возникновение порочного круга, в котором производство β -амилоида индуцирует метилирование гена, ответственного за его удаление [13].

Модификации гистонов

Еще один важный механизм эпигенетической регуляции связан с обратимой посттрансляционной модификацией гистонов, основанной на ацетилировании, метилировании, фосфорилировании и убиквитинировании [17]. Гистоны играют важную роль в упаковке ДНК, поэтому эти изменения, в конечном итоге, оказывают влияние на конформацию хроматина, обеспечивая активное или пассивное состояние генов. Посттрансляционная модификация гистонов может иметь различные последствия: ацетилирование гистонов активирует транскрипцию генов, тогда как метилирование приводит к инактивации. Деацетилазы гистонов (histone deacetylases, HDACs) — это ферменты, способные отщеплять ацетильную группу с N-конца гистона, тем самым изменяя транскрипцию генов. В недавних исследованиях на экспериментальной модели БА выявлен позитивный эффект при использовании ингибиторов HDAC в лечении когнитивных нарушений у мышей [21]. В ходе другого исследования с использованием различных клеточных линий, модификации гистонов оказались ассоциированы с уровнем экспрессии генов неприлизина [7].

Ген-экологические взаимодействия

Становится очевидным, что разные внешние раздражители, в том числе инфекции, курение, воздействие радиации, пестицидов, гормонов, тяжелых металлов, а также различные пищевые, эмоциональные и социальные факторы могут при-

водить к изменениям экспрессии генов [17, 60]. Окружающая среда воздействует на профили экспрессии генов различных типов клеток, включая нервные, что приводит к изменениям транскрипции, связанным с различными заболеваниями, в том числе БА [17]. Наряду с факторами окружающей среды, некоторые другие факторы риска, такие как артериальная гипертензия среднего возраста, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и курение, повышают риск развития БА [2]; эти факторы, по всей видимости, способны как ускорить, так и замедлить развитие деменции [27]. Так, сочетание наличия аллеля APOE $\epsilon 4$ и повышенного уровня холестерина в крови увеличивает риск БА [12]. Исследования показали, что у пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе, прогрессирование БА зависит от взаимодействия сосудистых факторов и носительства APOE $\epsilon 4$ [28].

Понимание механизмов ген-экологических взаимодействий, возможно, позволит в будущем привести к разработке лечебно-профилактических мер, направленных на предотвращение развития БА. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, потенциально обратимы. В отличие от мутантных (дефектных) генов, повреждения в которых сохраняются постоянно и, находясь в зародышевой линии клеток, передаются будущим поколениям, метилированные гены могут быть деметилированы с помощью диеты, тех или иных препаратов и изменения образа жизни [21].

Терапевтические стратегии при болезни Альцгеймера

Современные терапевтические стратегии лечения БА направлены на основные патогенетические механизмы, потенциально участвующие в развитии БА. Основными патогенными процессами (целями воздействия препаратов) являются: генетические дефекты, накопление β -амилоида, апоптоз, дефицит нейромедиаторов, нейротрофический дефицит, потеря нейронов, нейровоспаление, окислительный стресс, дисметаболизм кальция, нейронный гипометаболизм, нарушение липидного обмена, нарушение мозговой деятельности, нейрональная дисфункция, а также алиментарный и/или метаболический дефицит [11]. С начала 1980-х гг. в терапии БА доминировали ингибиторы ацетилхолинэстеразы, в том числе такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин [36]. Тем не менее, если предположить, что лучшим лечением для БА

является предотвращение гибели нейронов до начала болезни, можно считать целесообразным использование нового поколения антиамилоидных вакцин, таких как ДНК $\beta 42$, гетероциклические производные индазола, НПВП-подобные соединения, ингибиторы и индукторы *Hsp90*, ингибиторы гистонов, некоторые фенольные соединения, *PPAR*-гамма, микроРНК и *siРНК* [11].

Фармакогенетика болезни Альцгеймера

Результаты более 500 исследований, осуществленных в течение последних двух десятилетий, свидетельствуют о роли *APOE* аллелей в развитии патологий ЦНС, в том числе БА. Фармакогеномика БА, однако, развита все еще очень слабо. В более чем 100 клинических испытаниях у пациентов с деменцией ген *APOE* был использован в качестве единственного гена, учитываемого при назначении терапии при БА [11]. Некоторые исследования показывают, что наличие аллеля *APOE* $\epsilon 4$ влияет на терапевтический эффект при назначении холинергических усилителей (такрин, донепезил, галантамин и ривастигмин), нейропротекторных соединений (ноотропы), эндогенных нуклеотидов (*CDP*-холин), иммунотрофинов (анапсос), нейротрофических факторов, розиглитазона и комбинированной терапии [11].

Однако результаты исследований часто бывают противоречивыми в связи с методологическими проблемами, типом исследования и набором пациентов для клинических испытаний. У носителей *APOE* $\epsilon 4$ аллеля отмечают менее значительный терапевтический ответ на такрин (60%), чем у пациентов без носительства *APOE* $\epsilon 4$ [44]. Частота аллеля *APOE* $\epsilon 4$ была выше у пациентов, реагировавших на пероральное введение такрина [3]. Около 80% *APOE* $\epsilon 4$ (-) пациентов с БА показали заметное улучшение после 30 нед лечения такрином, в то время как 60% *APOE* $\epsilon 4$ (+) носителей плохо поддались лечению [44]. Было также показано, что *APOE* генотип может влиять на метаболизм донепезила при БА [10].

S. H. MacCowan и соавт. сообщили, что в краткосрочной перспективе пол, вероятно, в большей степени влияет на результаты антихолинэстеразного лечения, чем *APOE* статус [37]. Однако другие исследования не подтвердили гипотезу о том, что *APOE* и пол являются предикторами терапевтического ответа больных с БА на такрин или донепезил [49]. R. C. Petersen и соавт. показали, что носители *APOE* $\epsilon 4$ (+) проявляют лучший ответ на донепезил [43]. Аналогичные результаты были получены

A. Bizzarro и соавт. [8], однако A. S. Rigaud и соавт. [49] не обнаружили существенной разницы между реакцией на воздействие донепезила у носителей *APOE* $\epsilon 4$ и пациентов без носительства *APOE* $\epsilon 4$. Также наблюдали различия, связанные с носительством *APOE* $\epsilon 4$, у пациентов, получавших другие соединения, лишенные ингибирующей активности ацетилхолинэстеразы (*CDP*-холин, анапсос) [4].

Предполагается, что ассоциированные с *APOE* факторы могут влиять на активность препаратов в головном мозге, непосредственно действуя на нейронные механизмы или косвенно влияя на разнообразные метаболические пути [52]. В долгосрочных открытых клинических испытаниях выявлено, что носители *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ имеют худшие результаты лечения [11]. В ходе этих же клинических испытаний выявлено, что носители *PSEN1*–1/1 реагируют на терапию хуже, чем носители *PSEN1*–2/2. В ходе данного исследования также выявлено влияние на фармакологический ответ наличия полиморфизмов с делецией (*D*) и инверсией (*I*) в гене ангиотензин-1-превращающего фермента (*ACE*). Носители *ACE-D/D* демонстрировали худшую реакцию на терапию, чем носители *ACE-I/D*; носители *ACE-I/I* демонстрировали лучшую реакцию. У пациентов с БА также изучены связанные с *ACE* биохимические и гемодинамические фенотипы [11]. Возраст постановки диагноза пациентам с *ACE-I/I*, как правило, ниже, чем у больных с *ACE-I/D* или *ACE-D/D*; также у них отмечают более серьезные когнитивные нарушения. Уровни *APOE* в сыворотке крови, ЛПНП, ЛПВП, оксида азота и гистамина выше у носителей *ACE-I/I*, чем у пациентов с другими генотипами, в отличие от уровня триглицеридов и ЛПОНП, уровень которых оказался заметно более низким у носителей *ACE-I/I* по сравнению с пациентами с генотипами *ACE-I/D* или *ACE-D/D*. Показатели цереброваскулярной гемодинамики при носительстве *ACE-D/D* характеризуются более низкой скоростью кровотока, большей пульсацией и индексом сопротивления, чем при носительстве *ACE-I/D* (промежуточные значения цереброваскулярной гемодинамики) или *ACE-I/I* (нормальные показатели). Показатели умственной деятельности у пациентов с *ACE-I/I* и высоким уровнем холестерина оказались ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем холестерина. Исходя из этих данных, можно предположить взаимосвязь снижения цереброваскулярных функций у носителей *ACE-D/D*, *ACE-I/D*, *ACE-I/I* и изменений в метаболизме липидов.

Выявлено, что варианты *APOE* и *ACE* также влияют на поведенческие изменения (настроение и тревожность) при деменции в процессе фармакологического лечения. В исследовании носители всех вариантов *APOE* показали высокий уровень тревоги и депрессии, за исключением носителей *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$, которые отличались от остальных значительно более низкими показателями [11]. Пациенты с практически всеми вариантами *APOE* отвечали на лечение значительным уменьшением анксиогенных симптомов, за исключением больных с генотипом *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$, носители которого проявили небольшое улучшение. Потенциальное влияние вариантов *APOE* на тревогу и когнитивные возможности при БА не проявляет четкого параллелизма, что свидетельствует о существовании других, более сложных механизмов, участвующих в возникновении тревоги при слабоумии. Что касается депрессии, то у носителей всех генотипов *APOE* отмечают снижение депрессивных симптомов в процессе лечения, за исключением носителей генотипа *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$. Наилучшим образом на терапию отвечали носители *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 4$, наихудшим — *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$. Носители остальных аллелей занимали промежуточное положение (*APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3 > APOE$ $\epsilon 3/\epsilon 3 > APOE$ $\epsilon 3/\epsilon 4$). Пациенты с каждым из вариантов были одинаково тревожны и депрессивны в начале исследования, и все они положительно отреагировали на 12-месячное лечение. Положительную динамику отмечали в последовательности *ACE-I/D > ACE-D/D > ACE-I/I*. Депрессивные симптомы купировали аналогичным образом и были улучшены во всех вариантах *ACE-I/D*. Худшими среди носителей вариантов *ACE* были носители генотипа *ACE-I/I*.

Показано также, что ген *APOE* влияет на функцию печени и активность цитохром *P450 2D6*-связывающего фермента (*CYP2D6*), вероятно, посредством регуляции метаболизма липидов в печени [11]. Было отмечено, что *APOE* может влиять на функцию печени и метаболизм препарата путем изменения липидного обмена в печени и активность трансаминаз. Существует четкая корреляция между статусом *APOE* и уровнем триглицеридов и активностью аспаратаминотрансфераз, аланинаминотрансфераз и γ -глутамил-транспептидаз при БА. Уровень триглицеридов в плазме крови и активность трансаминаз оказались значительно более низкими при БА у пациентов с генотипом *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$. Следовательно, очень вероятно, что *APOE* оказывает влияние на метаболизм препаратов в печени с помощью разных механизмов,

в том числе за счет взаимодействия с ферментами, такими как трансаминазы и /или цитохромом *P450*-связанными ферментами, закодированными в генах надсемейства *CYP*.

Заключение

Важная роль генетических и эпигенетических факторов в развитии возрастзависимых заболеваний, в частности когнитивного снижения, доказана многочисленными исследованиями. Можно предположить, что изучение генетических и эпигенетических особенностей возрастзависимых когнитивных расстройств позволит подробнее изучить процессы, лежащие в их основе, создавая предпосылки для разработки более точных методов диагностики патологического когнитивного снижения в продромальном периоде заболевания и внедрения в клиническую практику более эффективных методов лечения возрастзависимых когнитивных расстройств.

Литература

1. Король Т.Ю., Костюк О.П., Костюк П.Г. Влияние белка бета-амилоида на кальциевые каналы плазматической мембраны культивированных нейронов гиппокампа // Физиол. журн. 2009. Т. 55. № 4. С. 10–16.
2. Alagiakrishnan K. Treating vascular risk factors and preventing Alzheimer's // Res. Pract. Alzheimers Dis. 2007. Vol. 12. P. 59–65.
3. Almkvist O., Jelic V., Amberla K. et al. Responder characteristics to a single oral dose of cholinesterase inhibitor: a double-blind placebo-controlled study with tacrine in Alzheimer patients // Dementia Geriat. Cognitive Disorders. 2001. Vol. 12(1). P. 22–32.
4. Álvarez X.A., Pichel V., Pérez P. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study with anapsos in senile dementia: effects on cognition, brain bioelectrical activity and cerebral hemodynamics // Methods Findings Exp. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 22(7). P. 585–594.
5. Alzestein H.J., Nebes R.D., Saxton J.A. et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly // Arch. Neurol. 2008. Vol. 65. P. 1509–1517.
6. Alzheimer's disease international consortium // In: AD International World Alzheimer Report 2009. London, 2009.
7. Belyaev N.D., Nalivaeva N.N., Makova N.Z. et al. Nephrylin gene expression requires binding of the amyloid precursor protein intracellular domain to its promoter: implications for Alzheimer's disease // EMBO Rep. 2009. Vol. 10. P. 94–100.
8. Bizzarro A., Marra C., Acciarri A. et al. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease // Dementia Geriat. Cognitive Disorders. 2005. Vol. 20(4). P. 254–261.
9. Blennow K., De Leon M.J., Zetterberg H. Alzheimer's disease // The Lancet. 2006. Vol. 368(9533). P. 387–403.
10. Borroni B., Colciaghi F., Pastorino L. et al. ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: evidence from a peripheral model // J. Europ. Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 12(3). P. 195–200.
11. Cacabelos R., Fernández-Novoa L., Martínez-Bouza R. et al. Future trends in the pharmacogenomics of brain disorders

- and dementia: Influence of *APOE* and *CYP2D6* variants // *Pharmaceuticals*. 2010. Vol. 3. P. 3040–3100.
12. Chandra V., Pandav R. Gene-environment interaction in Alzheimer's disease: a potential role for cholesterol // *Neuroepidemiology*. 1998. Vol. 17. P. 25–32.
 13. Chen K.L., Wang S.S., Yang Y.Y. et al. The epigenetic effects of amyloid-beta (1–40) on global DNA and neprilysin genes in murine cerebral endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 378. P. 57–61.
 14. Citron M., Westaway D., Xia W. et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid β -protein in both transfected cells and transgenic mice // *Nature Med.* 1997. Vol. 3(1). P. 67–72.
 15. Cruts M., Van Duijn C.M., Backhovens H. et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease // *Human Molec. Genet.* 1998. Vol. 7(1). P. 43–51.
 16. Cummings J.L. Alzheimer's disease // *New Engl. J. Med.* 2004 Vol. 351. P. 56–67.
 17. Delage B., Dashwood R.H. Dietary manipulation of histone structure and function // *Annu. Rev. Nutr.* 2008. Vol. 28. P. 47–66.
 18. De Mattos R.B., Cirrito J.R., Parsadanian M. et al. ApoE and clusterin cooperatively suppress A beta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular A beta metabolism in vivo // *Neuron*. 2004. Vol. 41. P. 193–202.
 19. Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L. et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis // *J.A.M.A.* 1997. Vol. 278. P. 1349–1356.
 20. Feulner T.M., Laws S.M., Friedrich P. et al. Examination of the current top candidate genes for AD in a genome-wide association study // *Molec. Psychiat.* 2010. Vol. 15. P. 56–66.
 21. Fischer A., Sananbenesi F., Wang X. et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling // *Nature*. 2007. Vol. 447. P. 78–82.
 22. 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.
 23. Geller L.N., Potter H. Chromosome missegregation and trisomy 21 mosaicism in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Dis.* 1999. Vol. 6. № 3. P. 167–179.
 24. Goate A., Chartier-Hartin M.C., Mullan M. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease // *Nature*. 1991. Vol. 349. P. 4–6.
 25. Graff J., Mansuy I.M. Epigenetic codes in cognition and behavior // *Behav brain res.* 2008. Vol. 192. P. 70–87.
 26. Harol A., Wu F., Mattson M. P. et al. Evidence for CALM in directing VAMP2 trafficking // *Traffic*. 2008. Vol. 9. P. 17–29.
 27. Helzlsouer P.E., Luchsinger J.A., Scarmeas N. et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer's disease // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. P. 343–348.
 28. Jayadev S., Leverenz J.B., Steinbart E. et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2 // *Brain*. 2010. Vol. 133(4). P. 1143–1154.
 29. Jellinger K.A., Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesion in Alzheimer's disease- a comparative autopsy study // *J. Neurol.* 2003. Vol. 250. P. 1050–1055.
 30. Jiang Y.H., Bressler J., Beaudet A.L. Epigenetics and human disease // *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2004. Vol. 5. P. 479–510.
 31. Jun G., Naj A.C., Beecham G.W. et al. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interaction with *APOE* genotypes // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. P. 1473–1484.
 32. Kelleher R.J., Soiza R.L. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? // *Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 3(4). P. 197–226.
 33. Khara R., Das N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications // *Molec. Immunol.* 2009. Vol. 46. P. 761–772.
 34. Kovacs D.M., Fausett H.J., Page K.J. et al. Alzheimer-associated presenilins 1 and 2: neuronal expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells // *Nature Med.* 1996. Vol. 2(2). P. 224–229.
 35. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus // *Science*. 1995. Vol. 269. P. 973–977.
 36. Loveman E., Green C., Kirby J. et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease // *Hlth Technol. Ass.* 2006. Vol. 10(1). P. 1–160.
 37. MacGowan S.H., Wilcock G.K., Scott M. Effect of gender and apolipoprotein E genotype on response to anticholinesterase therapy in Alzheimer's disease // *Int. J. Geriat. Psychiat.* 1998. Vol. 13(9). P. 625–630.
 38. Mastroeni D., Grover A., Delvaux E. et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation // *Neurobiol.* 2010. Vol. 31. P. 2025–2037.
 39. Mielke M.M., Leoutsakos J.M., Tschanz J.T. et al. Interaction between vascular factors and the *APOE* ϵ 4 allele in predicting rate of progression in Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol. 26. P. 127–134.
 40. Morrison L.D., Smith D.D., Kish S.J. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 1996. Vol. 67. 1328–1331.
 41. Nee L.E., Lippa C.F. Alzheimer's disease in 22 twin pairs-13-years follow-up: hormonal, infectious and traumatic factors // *Demen. Geriat. Cogn. Disord.* 1999. Vol. 10. P. 148–151.
 42. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease // *Canad. Med. Ass. J.* 2008. Vol. 178(5). P. 548–556.
 43. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* 1999. Vol. 56. P. 303–308.
 44. Poirier J., Delisle M.C., Quirion R. et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92(26). P. 12260–12264.
 45. Priller C., Bauer T., Mitteregger G. et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26(27). P. 7212–7221.
 46. Querfurth H.W., LaFerla F.M. Alzheimer's disease // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362(4). P. 329–344.
 47. Raber J., Huang Y., Ashford J.W. Apo E genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology // *Neurobiol. Aging*. 2004. Vol. 25. P. 641–650.
 48. Raux G., Guyant-Maréchal L., Martin C. et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update // *J. med. Genet.* 2005. Vol. 42(10). P. 793–795.
 49. Rigaud A.S., Traykov L., Latour F. et al. Presence or absence of at least one ϵ 4 allele and gender are not predictive for the response to donepezil treatment in Alzheimer's disease // *Pharmacogenetics*. 2002. Vol. 12(5). P. 415–420.
 50. Rudzinski L.A., Fletcher R.M., Dickson D.W. et al. Early onset familial Alzheimer disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in *PSEN1* // *Alzheimer Dis. Ass. Disorders*. 2008. Vol. 22(3). P. 299–307.
 51. Ryan N.S., Rossor M.N. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype // *Biomarkers Med.* 2010. Vol. 4(1). P. 99–112.
 52. Saunders A.M., Trowers M.K., Shimkets R.A. et al. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease: pharmacogenomic target selection // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. Vol. 1502(1). P. 85–94.
 53. Sherrington R., Rogeev E.I., Liang Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease // *Nature*. 1995. Vol. 375. P. 754–760.

54. *Silva P.N., Gigg C.O., Leal M.F. et al.* Promoter methylation analysis of SHRT3, SMARCA5, HTERT and CDH1 genes in aging and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 13. P. 173–176.

55. *Sleegers K., Brouwers N., Gijssels I. et al.* APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy // *Brain.* 2006. Vol. 129(11). P. 2977–2983.

56. *Steiner H., Winkler E., Edbauer D. et al.* PEN2 is an integral component of the γ -secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277(42). P. 39062–39065.

57. *Thinakaran G., Koo E.H.* Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283(44). P. 29615–29619.

58. *Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E.J.* Epigenetic regulation in psychiatric disorders // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007 May. Vol. 8(5). P. 355–367.

59. *Urdinguio R.G., Sanchez-Mut J.V., Esteller M.* Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes and therapies // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. P. 1056–1072.

60. *Whitelaw N.C., Whitelaw E.* Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2008. Vol. 18. P. 273–279.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 299–306

Ye. V. Dyukov, N. Yu. Bachinskaya, V. A. Cholin, A. K. Kolyada, A. M. Vaiserman

GENETIC AND EPIGENETIC DETERMINANTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

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

Alzheimer's disease (AD) is one of the most important economic, medical and social problems in modern society. Numerous studies have highlighted the role of genetic and epigenetic factors in this disease. Increased risk of AD is associated with certain polymorphic variants of the *APOE* gene, as well as some other, less affecting genes. In the review, recent studies demonstrating the role of genetic and epigenetic factors in the etiology and pathogenesis of AD are discussed.

Key words: *aging, APOE gene, neurodegeneration, Alzheimer's disease, pharmacogenomics*

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

ОПЫТ КАРОТИДНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Городская больница № 17 (Александровская больница), 193317 Санкт-Петербург, пр. Солидарности, 4; e-mail: smolnikovandrei@gmail.com; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Возраст является предиктором неврологических осложнений при каротидном стентировании (КС). Тем не менее, по последним данным, КС в острый период ишемического инсульта (ИИ) может быть безопасным у больных старше 70 и даже 80 лет. Выполнение ранней реваскуляризации может быть обосновано высоким риском повторного инсульта. Однако выбор оптимальных сроков КС в острый период ИИ у пациентов гериатрических групп остается нерешенным вопросом вследствие угрозы периоперационных осложнений. В Александровской больнице выполнено КС в острый период ИИ 65 пациентам пожилого и старческого возраста. Во всех случаях выполняли реваскуляризацию симптомного каротидного бассейна. Показатели общего значения периоперационных осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, смерть) статистически не отличались в зависимости от сроков выполнения реваскуляризации (5,9% при КС в течение 2 дней от развития симптомов инсульта, 0% при КС в сроки от 3 и 7 сут, 15% при КС в сроки от 8 до 14 сут и 0% при КС от 15 сут). Результаты исследования подтверждают возможность безопасного раннего КС в острый период инсульта у пациентов гериатрических групп (в течение 2 сут от начала ИИ и в более поздние сроки).

Ключевые слова: каротидная ангиопластика и стентирование, пожилые пациенты, периоперационные осложнения, период вмешательства, неблагоприятные исходы, отбор пациентов

Безопасность и эффективность реваскуляризации каротидного бассейна у больных в острый период ишемического инсульта (ИИ) в настоящее время становится наиболее актуальной медицинской проблемой. По данным NASCET, 4,9% из 103 больных с выраженным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА), находящихся на консервативном лечении после ОНМК, перенесли повторный ИИ в сроки до 30 дней [11]. А. J. Coull и соавт. (2004) по результатам наблюдения больных с симптомными стенозами ВСА выявили, что у пациен-

тов с малым инсультом риск развития ИИ на 7-е, 30-е сутки, а также через 3 мес составляет 8, 12 и 17%, соответственно. По данным Р. М. Rothwell и коллег (2007), лечение (консервативное и/или хирургическое), начатое в течение первых сут от возникновения инсульта, снижает риск развития ИИ на 80% [13]. Эти данные подтверждают, что ИИ следует рассматривать как неотложную ситуацию, требующую незамедлительной оценки состояния пациента и принятия решения о реваскуляризации каротидного бассейна в ближайшее время [6]. При этом выбор оптимальных сроков каротидного стентирования (КС) в острый период ипсилатерального ИИ у больных с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом остается спорным и нерешенным вопросом [2, 3, 8, 11, 20].

Учитывая рост продолжительности жизни, в ближайшее десятилетие прогнозируется резкое увеличение числа пожилых пациентов, перенесших ИИ [1, 7, 8, 10, 12]. Так, в своем исследовании R. Zahn и соавт. (2007) отмечают значительное увеличение доли больных старческого возраста, которым было выполнено КС в связи с перенесенным ИИ в период с 1996 по 2005 г. (в 1996 г. — 5,9%, в 2005 г. — 13,7%) [21].

По данным первичных исследований, раннее КС сопровождалось высоким уровнем периоперационных осложнений, в том числе геморрагической трансформацией области инфаркта головного мозга. Геморрагическое пропитывание обусловлено развитием синдрома гиперперфузии с трансформацией области сформированного инфаркта головного мозга во внутримозговое кровоизлияние [2, 8, 11, 19]. Вследствие этого многие авторы рекомендовали соблюдать период ожидания 4–6 нед после ИИ до реваскуляризации ВСА [2, 8, 11], что, в свою очередь, сопровождалось высоким уровнем

повторного инсульта. По мнению E. Sbarigia и соавт. (2007), неудовлетворительные результаты были обусловлены отсутствием оптимального отбора пациентов для ранней реваскуляризации [14]. С другой стороны, тенденция к увеличению числа пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ИИ, с высоким уровнем смерти и инвалидизации ставит перед исследователями задачу поиска возможности КС в острый период ОНМК именно у этой группы населения [1, 2, 7, 15, 16, 18].

Материалы и методы

В период с февраля 2011 по февраль 2014 г. в отделении РХМДиЛ регионального сосудистого центра (РСЦ) Александровской больницы, в острый период ИИ выполнено КС 65 пациентам пожилого и старческого возраста (60–79 лет). Во всех случаях выполняли реваскуляризацию симптомного каротидного бассейна. Учитывая высокий риск повторного инсульта, КС выполняли в сроки от 24 ч до 27 сут от начала развития симптомов ОНМК. Сосудистая мозговая недостаточность у включенных в исследование пациентов по классификации А. В. Покровского (1976) соответствовала IV степени.

Для объективного изучения результатов ранней реваскуляризации у всех пациентов оценивали демографические (возраст, пол) и клинические показатели (неврологический статус, данные УЗДГ, спиральной компьютерной томографии — СКТ, брахиоцефальной ангиографии — БЦА), в том числе особое внимание уделяли сопутствующей патологии и факторам риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХПН, курение). Динамику неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS до операции, через сутки после вмешательства и при выписке, степень стенотического поражения экстракраниального отдела ВСА — по NASCET. Особое внимание уделяли осложненным атеросклеротическим поражениям симптомной ВСА (изъязвление, пристеночный тромбоз, критическое стенотическое поражение с минимальным остаточным просветом).

Во всех случаях при КС использовали защиту церебрального кровотока — дистальную (RX Accunet Embolic Protection System, Abbott Vascular, USA) или проксимальную (Mo.Ma, Invatec, Italy). В периоперационном периоде (в течение 30 дней) оценивали такие неблагоприятные исходы, как инсульт (возникновение нового очага ишемии с углублением неврологического дефицита), ге-

моррагическую трансформацию прежней области ишемии головного мозга, смерть, а также общее значение осложнений (ИИ/инфаркт миокарда (ИМ)/смерть).

Особый интерес представляла оценка развития неблагоприятных исходов в зависимости от сроков выполнения КС в острый период ИИ. В связи с этим, всех пациентов разделили на четыре группы (в соответствии с периодом выполнения КС): 1-я (0–2 сут) — 17 больных, 2-я (3–7 сут) — 17, 3-я (8–14 сут) — 20, 4-я (>15 сут с момента возникновения симптомов ОНМК) — 11. Такая временная стратификация основана на данных мировой литературы [2, 18].

В соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2011, 2013), критериями включения считали диагностированные стенозы экстракраниального отдела симптомной ВСА более 60 % (по NASCET) или более 50 % с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, пристеночный тромбоз) по данным УЗДГ и БЦА. Помимо этого, в исследование вошли больные с исходным функциональным состоянием ≥ 3 баллов по шкале Рэнкин, объемом ишемического поражения не более $1/3$ бассейна симптомной артерии по данным СКТ. Критериями исключения считали: возраст младше 60 лет, окклюзию симптомной ВСА по данным УЗДГ и БЦА, нарушение сознания (сопор и более глубокие расстройства сознания), злокачественные новообразования, терминальную стадию ХПН.

Все пациенты в период обследования и лечения находились в блоке интенсивной терапии и реанимации, а затем, в более поздние сроки, в неврологическом отделении РСЦ Александровской больницы. После поступления в приемное отделение и осмотра неврологом РСЦ, оценки степени тяжести неврологического дефицита, всем пациентам безотлагательно выполняли СКТ головного мозга для выявления очага ишемического повреждения и определения дальнейшей тактики лечения. Помимо СКТ, пациентам всех групп проводили УЗДГ сосудов шеи и головного мозга, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) сонных артерий с измерением степени стеноза ВСА и пиковой систолической скорости кровотока, оценкой структуры атеросклеротической бляшки (для выявления осложненных либо эмбологенных стенозов). После получения данных СКТ и ЦДС, пациентов осматривала мультидисциплинарная бригада для определения

показаний и сроков выполнения диагностической БЦА и КС.

Всем пациентам проводили двойную антиагрегантную терапию, состоящую из аспирина (100 мг ежедневно) и клопидогрела (Плавикс) 75 мг/сут или тикагрелора (Брилинта) 90 мг 2 раза в сутки. Рекомендованную антитромботическую терапию пациенты получали регулярно, как минимум за 3 сут до КС. В экстренных случаях назначали нагрузочную дозу клопидогрела (Плавикс) 300 мг однократно или тикагрелора (Брилинта) 180 мг однократно накануне операции (в большинстве случаев за 6–12 ч до вмешательства). Двойную антиагрегантную терапию проводили у всех пациентов после имплантации стента: клопидогрел (Плавикс) 75 мг/сут или тикагрелор (Брилинта) 90 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес, аспирин — неограниченно долго.

Формирование базы данных и ее обработку осуществляли в программе Microsoft Excel 2013. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистической программы Statistica 2012. Применяли стандартные параметры описательной статистики. Для

сравнения дискретных величин в независимых группах использовали критерий Пирсона χ^2 . Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Раннее КС выполнили 65 пациентам пожилого и старческого возраста (60–79 лет). Средний возраст больных составил $67,4 \pm 6,1$ года, в том числе 35 больных до 70 лет (средний возраст $62,3 \pm 2,2$ года), 30 больных старше 70 лет (средний возраст $73,4 \pm 2,9$ года). КС выполняли в сроки от 24 ч до 27 сут от развития симптомов ИИ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2. Сравнение среднего возраста пациентов во всех группах не выявило значительной разницы: $69,2 \pm 5,3$; $64,9 \pm 6,1$; $68,1 \pm 6,5$ и $67,3 \pm 6,2$ года, соответственно.

Как следует из данных табл. 1, в 1-й группе выявлено преобладание больных старше 70 лет (в том числе старческого возраста) — 10 человек (58,8%), средний возраст $62,1 \pm 2,9$ года. 2-ю и 4-ю группы большей частью представляли паци-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Число пациентов	17	17	20	11
Возраст				
младше 70 лет	7 (41,2%)	11 (64,7%)	10 (50%)	7 (63,6%)
старше 70 лет	10 (58,8%)	6 (35,3%)	10 (50%)	4 (36,4%)
среднее значение	$69,2 \pm 5,3$	$64,9 \pm 6,1$	$68,1 \pm 6,5$	$67,3 \pm 6,2$
Пол				
мужчины	14 (82,4%)	10 (58,8%)	14 (70%)	11 (100%)
женщины	3 (17,6%)	7 (41,2%)	6 (30%)	0

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Сопутствующая патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ИБС	13 (76,5)	8 (47%)	13 (65%)	10 (90,9%)
Гиперлипидемия	12 (70,6%)	11 (64,7%)	12 (60%)	7 (63,6%)
Курение	8 (47%)	10 (58,8%)	11 (55%)	6 (54,5%)
Сердечная недостаточность	10 (58,8%)	11 (64,7%)	14 (70%)	10 (90,9%)
Язвенная болезнь желудка	1 (5,9%)	3 (17,6%)	2 (10%)	1 (9,1%)
Гипертоническая болезнь	15 (88,2%)	15 (88,2%)	19 (95%)	11 (100%)
Сахарный диабет	3 (17,6%)	3 (17,6%)	6 (30%)	2 (18,2%)
ХПН	1 (5,9%)	0	3 (15%)	0

енты пожилого возраста (младше 70 лет) — 11 (64,7%) и 7 (63,6%) человек, соответственно. В каждой группе значительно преобладали мужчины: 14 (82,4%), 10 (58,8%), 14 (70%) и 11 (100%), соответственно.

У всех пациентов привлекает внимание высокая распространенность сопутствующих хронических заболеваний: ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, почечная дисфункция. Более половины всех пациентов были курильщиками. Различия между группами по структуре сопутствующей патологии были несущественны, за исключением показателя ХПН. В 1-й группе ХПН диагностировали в 5,9% случаев, в 3-й группе — в 15% (см. табл. 2). В то же время, статистически значимых различий в структуре сопутствующей патологии и демографических показателей между группами не отмечали, что позволяет говорить о сопоставимости этих групп.

По данным УЗДГ и БЦА, у 21 (32,3%) больного диагностировали осложненное атеросклеротическое гемодинамически значимое (>60% по NASCET) поражение ВСА с признаками изъязвления и/или пристеночного тромбоза. У 20 (30,8%) пациентов выявили критическое стенотическое поражение с минимальным остаточным

просветом (оценка по шкале AOL 1–2, по TICI 1–2b). По результатам БЦА, преобладание пациентов с двухсторонним поражением (симптомной и несимптомной ВСА) каротидного бассейна наблюдали в 3-й и 4-й группах. Однако различия статистически незначимы (табл. 3).

Ангиографический успех достигнут у всех больных (при критическом поражении ВСА эффективность реканализации — AOL 3, эффективность реперфузии — TICI 3). Остаточный стеноз стентированного участка ВСА в большинстве случаев не превышал 15% (табл. 4). Признаки дистальной эмболии не выявлены ни в одном случае.

Интраоперационные осложнения были у 3 пациентов (4,6%) — спазм экстракраниального отдела ВСА после имплантации стента. Во всех случаях спазм купировали после интраартериального введения изосорбидадинитрата (Isoket, 125–250 мкг), без углубления неврологического дефицита по NIHSS.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдали у 4 из 65 пациентов (6,1%). У 3 больных (4,6%) наблюдали геморрагическое пропитывание очага ишемии, подтвержденное данными СКТ. В одном случае (1,5%) диагностировали повторный ИИ. 2 пациента (3%) умерли в ран-

Таблица 3

Характеристика атеросклеротического поражения брахиоцефальных и церебральных артерий у пациентов исследуемых групп

Данные БЦА	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Оценка стенотического поражения несимптомной ВСА				
одностороннее поражение	11 (64,7%)	10 (58,8%)	7 (35%)	4 (36,4%)
двухстороннее поражение	6 (35,3%)	7 (41,2%)	13 (65%)	7 (63,6%)
Критическое поражение ВСА с минимальным остаточным просветом	3 (17,6%)	5 (29,4%)	8 (40%)	4 (36,4%)
Осложненное стенотическое поражение (изъязвление, пристеночный тромбоз)	6 (35,3%)	3 (17,6%)	9 (45%)	3 (27,3%)
Атеросклеротическое поражение церебральных артерий симптомного каротидного бассейна				
признаки стенозов не выявлены	12 (70,6%)	15 (88,2%)	14 (70%)	9 (81,8%)
признаки стенозов выявлены	5 (29,4%)	2 (11,8%)	6 (30%)	2 (18,2%)

Таблица 4

Результаты каротидного стентирования у пациентов исследуемых групп

Остаточный стеноз, %	Срок реваскуляризации каротидного бассейна, сут			
	0–2	3–7	8–14	≥15
<15	12 (70,1%)	7 (41,2%)	16 (80%)	10 (90,9%)
>15	5 (29,4%)	8 (47%)	3 (15%)	1 (9,1%)
>30	0	2 (11,8%)	1 (5%)	0

Характеристика осложнений после реваскуляризации каротидного бассейна у пациентов исследуемых групп

Осложнение	Срок реваскуляризации каротидного бассейна, сут			
	0–2	3–7	8–14	≥15
Геморрагическое пропитывание области ишемии	1 (5,9%)	0	2 (10%)	0
Ишемический инсульт	0	0	1 (5%)	0
Инфаркт миокарда	0	0	0	0
Смерть	0	0	2 (10%)	0
Инсульт/инфаркт миокарда/смерть	1 (5,9%)	0	3 (15%)	0

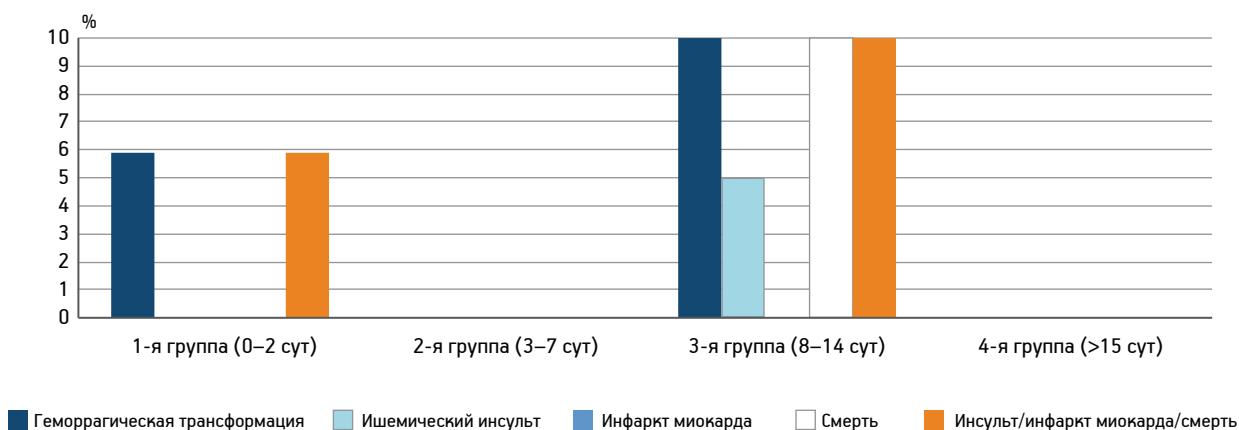


Рис. 1. Осложнения у пациентов исследуемых групп в послеоперационном периоде при реваскуляризации каротидного бассейна в разные сроки острого периода ишемического инсульта

нем послеоперационном периоде из-за геморрагической трансформации области ишемии головного мозга. ИМ не диагностировали ни в одном случае. Характеристика осложнений раннего КС представлена в табл. 5.

Оба случая госпитальной летальности наблюдали у пациентов 3-й группы (10% от всей группы). Следует отметить, что повторный ИИ в раннем послеоперационном периоде также диагностирован у больного 3-й группы. Один случай геморрагического пропитывания (5,9%) выявлен у пациента 1-й группы. Несмотря на то, что подавляющую часть осложнений раннего КС наблюдали в случае реваскуляризации в период 8–14 сут (общий показатель осложнений ИИ/ИМ/смерть 15% — 3 из 20 пациентов 3-й группы), мы не выявили статистической значимости различий неблагоприятных событий в зависимости от времени реваскуляризации каротидного бассейна. Возможно, статистически незначимые различия обусловлены относительно небольшим числом исследуемых пациентов. Тем не менее, полученная тенденция, по нашему мнению, требует дальнейших исследований (рис. 1).

Наряду с этим, следует отметить тенденцию к увеличению продолжительности госпитализации в зависимости от сроков выполнения КС. Так, в 1-й и 2-й группах длительность госпитализации пациентов составила, соответственно, $14 \pm 5,9$ и $15 \pm 5,8$ сут. При выполнении реваскуляризации в более поздние сроки (7–14 и ≥ 15 сут) продолжительность наблюдения пациентов в клинике составила $19,1 \pm 6,2$ и $22,5 \pm 5,5$ сут (рис. 2).

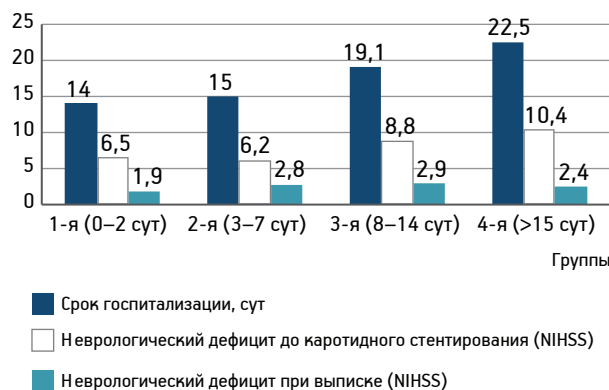


Рис. 2. Продолжительность госпитализации и динамика неврологического дефицита (NIHSS) у пациентов исследуемых групп при реваскуляризации каротидного бассейна в разные сроки острого периода ишемического инсульта

Дальнейшая оценка результатов раннего КС продемонстрировала зависимость развития неблагоприятных исходов (геморрагическая трансформация, повторный ИИ, смерть) от выраженности атеросклеротического поражения симптомной ВСА. Так, мы выявили, что у всех пациентов с большими осложнениями в послеоперационном периоде, по данным предоперационной БЦА, выявлено критическое стенотическое поражение устья симптомной ВСА с минимальным остаточным просветом. Для объективной оценки влияния критического поражения на исход КС в острый период ИИ провели анализ результатов реваскуляризации каротидного бассейна у больных с субокклюзией ВСА. В первую группу ($n=44$) включили больных с гемодинамически значимым (некритическим) поражением, во вторую ($n=21$) — пациентов с субокклюзионным (критическим) поражением устья ВСА. Демографические показатели в обеих группах статистически не отличались (табл. 6).

При сравнительной оценке развития неблагоприятных явлений в раннем послеоперационном периоде выявлены статистически значимые различия в возникновении осложнений в данных группах пациентов (эмпирическое значение критерия $\chi^2=9,59$; $p \leq 0,01$). Более того, по показателям летальности в двух группах мы также выявили статистически значимые различия (эмпирическое значение критерия $\chi^2=4,64$; $p \leq 0,050$). Таким образом, по результатам исследования критическое поражение ВСА с минимальным остаточным просветом является одним из значимых факторов, влияющих на развитие как общего показателя

осложнений (ИИ/ИМ/смерть), так и смертности при КС в острый период ИИ. Помимо этого, у пациентов с субокклюзией ВСА выявили тенденцию к увеличению продолжительности госпитализации ($18,9 \pm 5,8$ сут) по сравнению с больными, оперированными по поводу некритического каротидного стеноза ($16,4 \pm 6,8$), рис. 3.

По нашему мнению, несмотря на то, что критический стеноз ВСА увеличивает риски КС, само по себе субокклюзионное поражение не может являться противопоказанием к эндоваскулярной реваскуляризации каротидного бассейна. Тем не менее, полученные данные могут использоваться при отборе пациентов для КС в острый период ИИ. В связи с необходимостью дальнейшего изучения факторов риска ранней реваскуляризации каротидного бассейна, у пациентов второй группы с критическим поражением ВСА мы оценили наличие дополнительных возможных предикторов неблагоприятных исходов. При оценке влияния коллатерального кровоснабжения (кровооток по передней и задним соединительным артериям артериального круга большого мозга) на возникновение общего показателя осложнений и смертности статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,1$), то есть первичные данные не подтверждают влияния внутримозговых перитокков на результаты раннего КС.

Наряду с этим, оценивали влияние атеросклеротического поражения церебральных артерий на результаты КС. В настоящий момент однозначно судить о значимости атеросклеротического поражения мозговых артерий в развитии осложнений

Таблица 6

Сравнительная оценка результатов каротидного стентирования (КС) в острый период ИИ у пациентов со стенотическим (некритическим) и субокклюзионным поражением симптомной ВСА

Показатель	Характер атеросклеротического поражения ВСА	
	стеноз (первая группа)	субокклюзия (вторая группа)
Число пациентов	44	21
Возраст, среднее значение	$67,3 \pm 5,6$	$67,7 \pm 7,3$
Длительность госпитализации, сут	$16,4 \pm 6,8$	$18,9 \pm 5,8$
Осложнения		
геморрагическая трансформация	0	3 (14,3 %)
ишемический инсульт	0	1 (4,8 %)
инфаркт миокарда	0	0
смерть	0	2 (9,5 %)
инсульт/инфаркт миокарда/смерть	0	3 (14,3 %)
Оценка неврологического дефицита (NIHSS) до КС	$6,8 \pm 5,9$	$9,9 \pm 4,9$
Оценка неврологического дефицита (NIHSS) при выписке	$1,7 \pm 2$	$2,4 \pm 2,3$

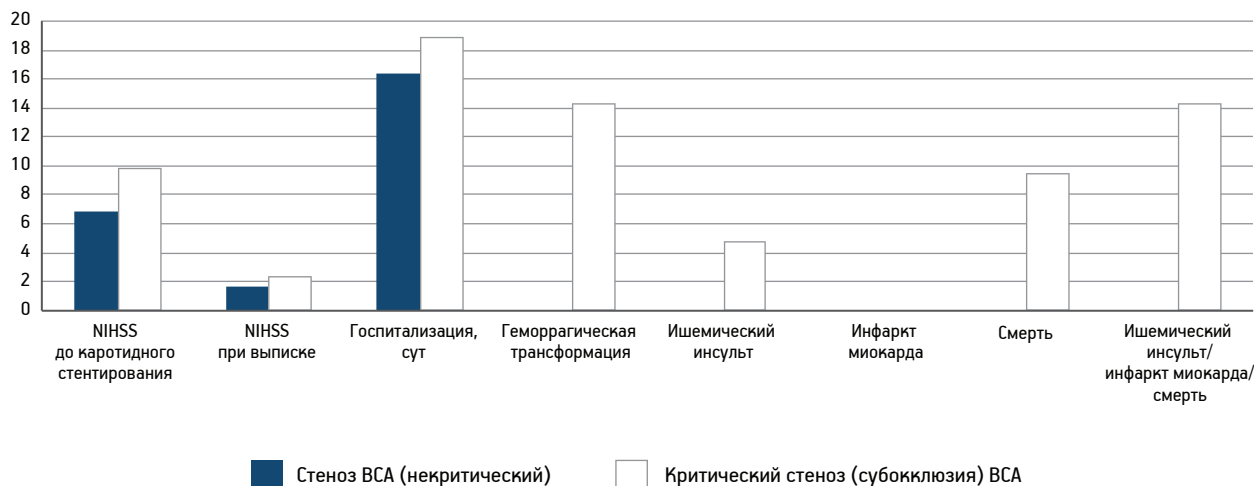


Рис. 3. Продолжительность госпитализации, динамика неврологического дефицита (NIHSS) и развитие осложнений у пациентов с некритическим каротидным стенозом и субокклюзионным (критическим) поражением внутренней сонной артерии при реваскуляризации каротидного бассейна в острый период ишемического инсульта

нельзя, так как результаты неоднозначны (эмпирическое значение критерия $\chi^2=3,51$; $0,1 < p < 0,05$), вероятно, вследствие малой выборки пациентов. При этом статистическая зависимость смертности от стенозов церебральных артерий не выявлена. Во второй группе пациентов с критическим поражением ВСА нами также не выявлена зависимость развития осложнений и смертности от пола ($p > 0,1$) и возраста ($p > 0,1$).

По данным Р. М. Rothwell и коллег (2007), лечение (консервативное и/или хирургическое), начатое в течение первых суток от возникновения инсульта, снижает риск развития ИИ на 80 % [13]. По мнению Е. Sbarigia и соавт. (2007), неудовлетворительные результаты ранней реваскуляризации каротидного бассейна (эндартерэктомии) были обусловлены отсутствием оптимального отбора пациентов для данной операции [14]. У пациентов пожилого и старческого возраста выраженная сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ИБС, ХПН, диффузный атеросклероз, извитость артерий) создает дополнительные хирургические риски [3]. Однако, по данным литературы, такие особенности не исключают успешного КС у больных старше 60 и даже старше 80 лет [5, 17]. По данным S. Chaturvedi и соавт. (2010), из 5 297 больных (1 166 были старше 80 лет) общий уровень неблагоприятных исходов (ИМ/ИИ/смерть) составил 3,5 % [4].

Первичные результаты нашего исследования продемонстрировали возможность безопасно выполнения раннего КС в острый период ИИ

(до 7 сут от развития симптомов ОНМК) у пациентов гериатрических групп.

В связи с высоким риском повторного ИИ, следует уделять особое внимание возможности наиболее ранней реваскуляризации каротидного бассейна. Именно с этой целью все пациенты были разделены на четыре периода КС в острую фазу ИИ. Несмотря на то, что сравнительный анализ не продемонстрировал статистически значимых различий в показателях общих осложнений (ИМ/ИИ/смерть) и летальности ($p \leq 0,01$), выявлена тенденция к возникновению нежелательных явлений в зависимости от сроков КС.

Общий показатель осложнений (ИИ/ИМ/смерть) составил 6,1 % (4 пациента), интраоперационная смертность не отмечена ни в одном случае. Смертность в послеоперационном периоде (до 30 дней) составила 3 % (2 пациента). В обоих случаях, по данным БЦА, выявлено критическое стенотическое поражение ВСА с минимальным остаточным просветом. В одном случае оценка тяжести ИИ по NIHSS соответствовала 12 баллам, при отсутствии, по данным ангиографии, функционирующей передней соединительной артерии. У второго больного, несмотря на оценку по NIHSS до 4 баллов, диагностирована большая область ишемического поражения головного мозга (не превышающая $1/3$ симптомного каротидного бассейна) на фоне двухстороннего поражения каротидного бассейна. Более того, у этого пациента выявлена окклюзия несимптомной ВСА (при замкнутом артериальном круге большого мозга). Риск повтор-

ного фатального ИИ у этих больных в ближайшее время был крайне высок. Таким образом, данных пациентов можно отнести к категории крайне высокого интраоперационного риска. В связи с описанной выраженной сосудистой и сопутствующей патологией, каротидная эндартерэктомия у этих больных была противопоказана. Таким образом, КС выполняли по жизненным показаниям.

В связи с непосредственным влиянием критического поражения ВСА на развитие как общего показателя осложнений (ИИ/ИМ/смерть), так и смертности при КС в острый период ИИ, мы считаем, что отбор таких пациентов должен проводиться более детально с оценкой всех факторов риска и предикторов неблагоприятных исходов. При этом само по себе субокклюзионное стенотическое поражение ВСА не должно быть противопоказанием к реваскуляризации, а КС в острый период ИИ у таких больных может быть безопасным. Это подтверждают данные нашего исследования.

Заключение

Повторный ишемический инсульт с углублением ишемии головного мозга у пациентов пожилого и старческого возраста часто может носить фатальный характер. Особое внимание следует уделять больным с критическим поражением внутренней сонной артерии из-за высокого риска развития окклюзии симптомной артерии в ближайшее время.

Первичные результаты нашего исследования подтверждают возможность безопасного каротидного стентирования в ранние сроки острого периода ИИ (до 7 сут с момента развития симптомов ОНМК). Осложнения в более поздний период, вероятно, связаны с наличием у пациентов нескольких предикторов неблагоприятных исходов.

Таким образом, необходимо продолжить тщательное изучение безопасности и эффективности раннего каротидного стентирования у пациентов гериатрических групп с учетом всесторонней оценки факторов риска. Возможно, исключение больных с несколькими предикторами неблагоприятных исходов позволит минимизировать риск осложнений, в том числе послеоперационной смертности. Несмотря на то, что на сегодня еще не завершены проспективные, рандомизированные исследования, первичные результаты наблюдения продемонстрировали удовлетворительные результаты каротидного стентирования в острый период ишемического инсульта [2, 9, 15, 16, 18]. Таким образом, стратегия ранней реваскуляризации ка-

ротидного бассейна у больных старших возрастных групп с ишемическим инсультом остается открытой и актуальной проблемой, требующей продолжения всестороннего изучения с учетом многофакторности отбора пациентов [15].

Литература

1. Седова Е.В., Козлов К.Л., Жук В. С. и др. Рентгеноэндоваскулярная диагностика при неотложных состояниях у пациентов пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом // Скорая мед. помощь. 2011. Т. 12. № 1. С. 41–44.
2. Battocchio C., Fantozzi C., Rizzo L. et al. Urgent carotid surgery: is it still out of debate? // Int. J. Vasc. Med. 2012. Vol. 2012 (Article ID: 536392).
3. Blaisdell W.F., Clauss R.H., Galbraith J.G. et al. Joint study of extracranial arterial occlusion IV: A review of surgical considerations // J.A.M.A. 1969. Vol. 209. № 12. P. 1889–1895.
4. Chaturvedi S., Matsumura J.S., Gray W. et al. Carotid artery stenting in octogenarians: periprocedural stroke risk predictor analysis from the multicenter carotid ACCULINK/ACCUNET post approval trial to uncover rare events (CAPTURE 2) Clinical trial // Stroke. 2010. Vol. 41. № 4. P. 757–764.
5. Chiam P.T., Roubin G.S., Iyer S.S. et al. Carotid artery stenting in elderly patients: importance of case selection // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2008. Vol. 72. № 3. P. 318–324.
6. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services // Brit. med. J. 2004. Vol. 328. № 7435. P. 326–328.
7. Demaerschalk B.M., Hwang H.M., Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review // Amer. J. Manag. Care. 2010. Vol. 16. № 7. P. 525–533.
8. Giordano J.M. The timing of carotid endarterectomy after acute stroke // Sem. Vasc. Surg. 1998. № 11. P. 19–23.
9. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2013. Vol. 44. № 3. P. 870–947.
10. Kim D., Ford D.A., Kidwell C.S. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in patients 80 and older: A comparison of results in patients younger than 80 years // Amer. J. Neuroradiol. 2007. Vol. 28. № 1. P. 159–163.
11. Rockman C.B., Maldonado T.S., Jacobowitz G.R. et al. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes // J. Vasc. Surg. 2006. Vol. 44. № 3. P. 480–487.
12. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9413. P. 915–924.
13. Rothwell P.M., Giles M.F., Chandratheva A. et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9596. P. 1432–1442.
14. Sbarigia E., Toni D., Speziale F. et al. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2006. Vol. 32. № 3. P. 229–235.
15. Setacci C., De Donato G., Chisci E. et al. Is carotid artery stenting in octogenarians really dangerous? // J. Endovasc. Ther. 2006. Vol. 13. № 3. P. 302–309.
16. Setacci C., De Donato G., Chisci E. et al. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical

lessons and biomarker patterns from a prospective registry // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 35. № 6. P. 644–651.

17. *Velez C.A., White C.J., Reilly J. P. et al.* Carotid artery stent placement is safe in the very elderly (> or =80 years) // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 72. P. 303–308.

18. *Wach M.M., Dumont T.M., Mokin M. et al.* Early carotid angioplasty and stenting may offer non-inferior treatment for symptomatic cases of carotid artery stenosis // *J. Neurointerv. Surg.* 2014. Vol. 6. № 4. P. 276–280.

19. *Welsh S., Mead G., Chant H. et al.* Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomized pilot study // *Cerebrovasc. Dis.* 2004. Vol. 18. P. 200–205.

20. *Wylie E.J., Hein M.F., Adams J.E.* Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes // *J. Neurosurg.* 1964. Vol. 21. №. 3. P. 212–215.

21. *Zahn R., Ischinger T., Hochadel M. et al.* Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry // *Europ. Heart. J.* 2007. Vol. 28. № 3. P. 370–375.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 307–315

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

CAROTID STENTING EXPERIENCE IN THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

¹ Municipal Hospital № 17 (Aleksandrovskaya bol'nitsa), 4 pr. Solidarnosti, St. Petersburg 193317; e-mail: smolnikovandrei@gmail.com; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044

Age has been shown to be a predictor of neurological complications during carotid stenting (CS). However, carotid stenting in acute period of ischemic stroke has recently been demonstrated safely in patients over 70 and even 80 years. Early intervention is desirable in patients presenting with stroke referable to carotid artery stenosis because of the high incidence of recurrent ischemic events. However, the optimal timing to perform CS in the acute phase of ischemic stroke in elderly remains unclear due to the threat of perioperative complications. In our hospital (Aleksandrovskaya) was searched for consecutive cases of extracranial internal CS procedures performed for symptomatic atherosclerotic carotid stenosis in the acute phase of ischemic stroke in a total of 65 elderly patients. The primary outcome was not statistically different among groups stratified based on intervention timing, with a combined incidence of stroke, MI or death of 5,9% in patients treated within 2 days, 0% in patients treated between days 3 and 7, 15% in patients treated between days 8 and 14 and 0% in patients treated between days 15 and 30. Our results support the conclusion that early CS (within 2 days) carries no additional risks compared with CAS after 2 days or any other timing of the intervention up to 30 days in elderly.

Key words: *carotid angioplasty and stenting, elderly patients, perioperative complications, time of the intervention, adverse outcomes, selection of patients*

С. И. Кирилина, В. С. Сирота, С. А. Первухин, В. М. Прохоренко, В. В. Павлов, В. С. Баитов

ОЦЕНКА ЭНЕРГОПОТРЕБНОСТИ И РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна, 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; e-mail: ksi_kln@ngs.ru

Изучение анамнестических, клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических параллелей у 100 пациентов старческого возраста при протезировании коленных и тазобедренных суставов в периоперационном периоде установило наличие кишечной недостаточности. Выявлена прямая закономерная связь между кишечной и иммунной дисфункцией, нутритивной недостаточностью. Применение нутритивно-метаболической коррекции коморбидной патологии и определение основного обмена в периоперационном периоде позволило нормализовать в ранние сроки показатели гомеостаза, микробный пейзаж толстой кишки, показатели иммунного статуса и получить снижение числа ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: протезирование коленного и тазобедренного суставов, старческий возраст, кишечная недостаточность, основной обмен, энтеральное питание, сипинг

В России, как и во всем мире, число людей старше 60 лет растет, самые высокие темпы роста численности отмечены для населения в возрасте 80 лет и старше [1, 4]. В последнее десятилетие многократно возросло количество операций эндопротезирования крупных суставов и наблюдается тенденция увеличения плановых операций у пациентов пожилого и старческого возраста. По данным ВОЗ, уровень заболеваемости у пожилых людей в 2 раза выше, а в старческом возрасте — в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста. Накапливаются хронические заболевания с тенденцией к постепенному прогрессированию и инвалидизации [3], наиболее распространенные заболевания — атеросклероз, гипертензия, опухоли, артрозы, сахарный диабет, переломы [4].

Исследования, проведенные в Новосибирском НИИТО им. Я. Л. Цивьяна, показали, что потребность протезирования суставов растет у пациентов пожилого и старческого возраста, что, вероятнее всего, связано с увеличением продолжи-

тельности жизни и стремлением пациентов к улучшению качества жизни, а также с предоставленной государством возможностью получения высокотехнологичной помощи в специализированных стационарах [2].

Строгие нормы санэпидрежима, современные технологии асептики и применение новейших антисептических средств в специализированных клиниках эндопротезирования не позволяют полностью избежать инфекционных и системных осложнений периоперационного периода у пациентов старческого возраста на фоне длительного приема НПВС и атрофических изменений ЖКТ, сопутствующей коморбидной патологии [2, 5, 6]. Патологические состояния, определяемые в понятиях эпителиально-эндотелиальной дисфункции, кишечной недостаточности, через патогенетические механизмы транслокации, колонизации и контаминации, возникающие в качестве общего ответа на операционную травму, приводят к развитию парапротезной инфекции [2, 5, 6]. Внедрение комплекса мер нутритивно-метаболической коррекции коморбидной патологии позволяет предполагать снижение числа ранних послеоперационных осложнений, так как между энтеральной, иммунной дисфункцией, нутритивной недостаточностью, осложнениями, сроками госпитализации прослеживается закономерная связь. Нутритивно-метаболическая терапия основана не только на лабораторных и клинических данных, но, прежде всего, должна быть обоснована определением энергозатрат в периоперационном периоде при помощи высокотехнологичного оборудования в виде современного метабологафа [2, 6–9].

Цель исследования — оценка энергопотребности и изучение влияния нутритивной поддержки на развитие проявлений кишечной недостаточности на этапах периоперационного периода при эндопроте-

зировании тазобедренных и коленных суставов у пациентов старческого возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 100 пациентов (45 мужчин и 55 женщин), которым было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов в 2009–2014 гг. Средний возраст пациентов — $85 \pm 1,5$ года. Заболевания сердечно-сосудистой системы были у 85 % пациентов. У больных без симптоматики сердечной патологии в 12 % случаев была обнаружена тяжелая коронарная патология или выраженная гипертрофия ЛЖ с ФВ менее 50 %. На втором месте по частоте распространения отмечены заболевания легких (хронические неспецифические и эмфизема) — 39,6 %. Изменения со стороны ЦНС (28,4 %) находились на третьем месте. Нарушения функции почек и водно-электролитные расстройства встречались несколько реже — примерно в 25 %. Изменения со стороны ЖКТ имелись у 100 % пациентов.

Всем пациентам выполнено цементное эндопротезирование. Показанием для оперативного вмешательства послужили асептический некроз головки бедренной кости, деформирующие остеоартрозы III–IV степени (по Kellegren гонартрозы и коксартрозы III–IV степени разной этиологии), ложный сустав шейки бедра, неконсолидированный перелом шейки бедра. Длительность заболевания составила 3–29 лет. У всех пациентов в результате обследования до операции установлено наличие хронической кишечной недостаточности (ХКН) [2]. Критерием для определения ХКН является используемая в клинике специальная шкала нарушений функций ЖКТ [2]. Для оценки нутритивного статуса использовали субъективную общую оценку (Subjective Global Assessment — SGA). У 55 % пациентов установлен SGA-B, что соответствует предполагаемой и умеренной недостаточности питания, у 35 % — SGA-C, что свидетельствует о выраженной недостаточности питания. Нарушение питания определяли изучая ИМТ, который во всей группе наблюдения распределен в интервале $17,5–38$ кг/м². ИМТ и SGA в прямой зависимости коррелируют с показателями шкалы ХКН.

Проводили стандартное комплексное периперационное обследование. На этапе предоперационной подготовки всех пациентов осматривали невролог, терапевт, гастроэнтеролог, проводили

меры по коррекции нарушенных функций ЖКТ, достигнуто значительное улучшение при оценке по шкале ХКН. Все пациенты были разделены на три группы. 1-ю группу (38) составили пациенты, поступившие для протезирования второго сустава и в течение длительного времени выполнявшие рекомендации по коррекции проявлений ХКН. Нутритивную поддержку проводили методом сипинга (sipfeeding) в период между основными приемами пищи в течение 2–5 дней до операции и в ближайшие 6–12 ч после операции — раннее энтеральное питание (РЭП), с продолжением в течение всего срока нахождения в стационаре при контроле динамики основного обмена. Суточная оценка энергетических потребностей проведена методом непрямой калориметрии и по уравнению Харриса–Бенедикта. Изучение динамики основного обмена позволило на этапах периперационного периода обеспечивать в малом объеме дополнительно дотацию белков и калорий. В 400 мл данной смеси больные получили 800 ккал, что составило примерно 50 % от физиологической потребности в сутки. Во 2-ю группу (32) вошли пациенты, которые не получали дополнительного питания до операции, в 3-ю группу (30) — пациенты, не получавшие дополнительного питания на всех этапах оперативного лечения. Пациентам во всех группах анестезиологическая защита осуществлена в виде комбинированной спинно-эпидуральной, сочетанной анестезии и продленной эпидуральной анальгезии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое (M), ошибку среднеарифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, достоверным считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выделенные группы пациентов являются группами исследования, полученные результаты в каждой группе подлежат сравнительному анализу.

Рассматривая полученные данные, можно достоверно утверждать, что выделенные группы пациентов представляют структурно однородные ряды, пригодные для определения основного обмена и изучения при разных вариантах воздействия, в нашем случае — энтеральное дополнительное питание методом сипинга на этапах хирургического лечения. При анализе клинко-лабораторной

информации и попытке определить степень выраженности каждого из признаков ЖКН, а также их совокупности, достоверных данных не получено. Во всех группах исследования при поступлении в клинику различия в показателях шкалы балльной оценки статистически незначимы, однако показатели в 1-й группе имели четко выраженную положительную направленность. Это подтверждает однородность групп сравнения и клиническое представление о ЖКН как о медленно развивающемся процессе, базисном коморбидном патологическом состоянии, на фоне которого происходит оперативное лечение. При оценке исходного состояния функции ЖКТ отмечено наличие коморбидного состояния в виде ЖКН в 100 % случаев (клинико-лабораторные проявления — тошнота, отрыжка, изжога, нарушение дефекации, эрозивные и атрофические гастродуоденопатии, дисбиоз, железodefицитная анемия, гипоальбуминемия).

При исследовании до операции, основной обмен, определенный методом непрямой калориметрии, составил 1441 ± 170 ккал и превысил аналогичный показатель, рассчитанный при помощи уравнения Харриса—Бенедикта, — 1334 ± 145 ккал на 6,5 % ($p \leq 0,05$). Дыхательный коэффициент (RQ) соответствовал нормальным значениям в 91 % случаев и составил $0,80 \pm 0,07$.

Основной обмен в 1-е сутки после операции, определенный методом непрямой калориметрии, составил 1226 ± 158 ккал, рассчитанный по уравнению Харриса—Бенедикта, — 1603 ± 162 ккал. Основной обмен, определенный методом непрямой калориметрии, в 1-е сутки после операции был на 30 % меньше ($p \leq 0,05$), чем величина, рассчитанная по формуле Харриса—Бенедикта, но при этом RQ был меньше нормативных значений и составил $0,65 \pm 0,01$. Увеличение основного обмена отмечено через 24 ч после операции как методом непрямой калориметрии, так и по уравнению Харриса—Бенедикта и составило 2000 ± 152 и 2400 ± 158 ккал, соответственно. RQ составил $0,9 \pm 0,09$.

RQ указывал, что окисление и получение энергии в 1-е сутки после операции осуществляется за счет жиров. Величина основного обмена со 2-х до 10-х суток на 30 % больше, чем до операции. RQ указывал, что окисление и получение энергии осуществляется за счет белков.

При анализе клинико-лабораторной информации, полученной в результате исследования, на хронограммах кишечная аритмия встречалась в 95 % случаев до операции. После операции ки-

шечная аритмия устранена, восстановлена физиологическая регулярность стула в 1-й и 2-й группах, в которых применяли РЭП на 3-и сутки. В 3-й группе, где РЭП не проводили, кишечная аритмия сохранялась в течение всего времени наблюдения.

В 1-й и 2-й группах исследования, где применяли РЭП и базисную терапию, на 5-е сутки после операции отмечали положительную динамику разрешения ЖКН по клиническим данным. Вздутие кишечника снизилось до 2,5 %, урчание в животе — до 3,5 %, чувство тяжести в эпигастрии — до 6,5 %.

Просматривалась прямая зависимость нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ от времени приема НПВС и возраста во всех группах исследования (чем длительнее время приема и чем старше пациент, тем более выражены нарушения).

Нормализация микробного пейзажа к 10-м суткам отмечена в 1-й группе. Во 2-й группе исследования отмечен дисбактериоз I степени. В 3-й группе констатирован дисбактериоз II степени. В 1-й и 2-й группах отмечали улучшение показателей как анаэробной, так и аэробной кишечной микрофлоры. Определяли увеличение бифидобактерий у 88 %, лактобактерий — у 86 %, бактероидов — у 90 % пациентов, появилась нормальная кишечная палочка в 80 % случаев (до лечения она отсутствовала). Количество гемолитических, условно-патогенных микроорганизмов уменьшилось у 34 % пациентов. У пациентов 3-й группы, не получавших РЭП, нарушения кишечного микробиоценоза сохранялись, в 45 % случаев показатели ухудшились. Определяли значительное количество эшерихий с измененными свойствами, сохранялись гемолитические микроорганизмы, грибы рода *Candida*, условно-патогенная флора (*Enterobakter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*).

При оценке эффективности методики РЭП по динамике показателей общего белка, альбумина, преальбумина, IgA и IgG достоверно показано увеличение общего белка в 1-й группе на 3–5–10-е сутки после операции — $78 \pm 2,5$ г/л, альбумина — $38,5 \pm 0,7$ г/л, преальбумина $21,3 \pm 1,3$ г/л, что является критерием адекватной нутритивной поддержки. Во 2-й группе аналогичные показатели были несколько ниже, однако положительная динамика прослеживалась четко с 5-х суток: общий белок — $62 \pm 2,5$ г/л, альбумин — $36,48 \pm 0,80$ г/л, преальбумин — 16 г/л. В 3-й группе в показателях белкового спектра отмечали отрицательную динамику.

Стимуляция образования секреторных *Ig* достоверно отмечена в 1-й и 2-й группах. *IgA* (мкмоль/л) до операции: 1-я группа — $2,06 \pm 0,19$; 2-я — $2,03 \pm 0,18$; 3-я — $1,95 \pm 0,19$; *IgG*: 1-я группа — $9,9 \pm 0,27$; 2-я — $10,02 \pm 0,34$; 3-я — $10,12 \pm 0,11$. На 10-е сутки показатели следующие: *IgA* (мкмоль/л): 1-я группа — $2,63 \pm 0,27$; 2-я — $2,33 \pm 0,21$; 3-я — $1,76 \pm 0,16$; *IgG*: 1-я группа — $11,93 \pm 1,03$; 2-я — $10,11 \pm 1,5$; 3-я — $8,86 \pm 1,33$.

Исходное содержание С-РБ у пациентов 1-й группы — $7 \pm 2,3$ мг/л, 2-й — $7 \pm 1,8$ мг/л, 3-й — $7 \pm 1,8$ мг/л. Динамика С-РБ характеризовалась увеличением показателей с 1-х суток во всех группах, максимальные показатели были на 3-и сутки: 1-я группа — $150 \pm 5,8$ мг/л, 2-я — $166 \pm 3,4$ мг/л, 3-я — $204 \pm 5,1$ мг/л. Уровень С-РБ оставался высоким и на 10-е сутки: 1-я группа — $53 \pm 2,2$ мг/л, 2-я — $64 \pm 4,1$ мг/л, 3-я — 94 ± 3 мг/л.

Следует отметить, что уровень С-РБ снижался в группах, где применяли РЭП. Это позволяет рассматривать метод нутритивной поддержки не только для нормализации питательного статуса, но и как способ немедикаментозной коррекции системного воспаления у пациентов старческого возраста в послеоперационном периоде.

Снижение уровня мочевины мочи у пациентов 1-й и 2-й групп на 10-е сутки до 370 ± 20 и 390 ± 20 ммоль/сут, соответственно, указывает на переход от катаболизма к анаболизму в послеоперационном периоде. В 3-й группе мочевина мочи оставалась высокой — 620 ± 16 ммоль/сут.

Исходный уровень кортизола во всех группах был в пределах референсных значений (320 ± 20 нм/л) и в 1-е сутки статистических различий в группах (1-я — 830 ± 20 нм/л, 2-я — 831 ± 20 нм/л, 3-я — 834 ± 22 нм/л) не выявлено. При энтеральном питании в 1-й и 2-й группах достоверно отмечено снижение уровня кортизола (1-я — 650 ± 20 нм/л, 2-я — 665 ± 18 нм/л) уже на 5-е сутки после операции. Это также можно рассматривать как блокаду гиперкатаболизма, раннюю активацию анаболических процессов с устранением иммунных нарушений, что весьма важно при имплантации суставов. В 3-й группе уровень кортизола на 50-е сутки был 800 ± 15 нм/л и оставался высоким на 10-е сутки (750 ± 15 нм/л).

РЭП положительно влияет на иммунный статус. Наблюдали достоверное увеличение абсолютного количества лимфоцитов в 1-й и 2-й группах, в 3-й группе динамика направленности количества лимфоцитов была отрицательной.

Ранних послеоперационных осложнений в 1-й и 2-й группах не было. В 3-й группе у одного пациента отмечена гематома в области хирургического вмешательства, у двух — краевой некроз в области послеоперационной раны. В этой же группе у двух пациентов возникла поздняя парапротезная инфекция, по поводу которой выполнено удаление компонентов эндопротеза как окончательный вариант хирургического лечения.

Заключение

Энтеральная недостаточность является закономерным явлением у большинства больных старческого возраста, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов. Вынужденная хирургическая агрессия влечет явления гиперметаболизма и гиперкатаболизма, поэтому необходимо оценивать состояние и функцию ЖКТ, нутритивный статус у пациентов старческого возраста в периоперационном периоде.

Энтеральное дополнительное питание методом сипинга питательной смесью в до- и послеоперационном периодах является эффективным методом коррекции кишечной недостаточности. Энтеральное питание на этапах оперативного лечения позволяет снизить количество и частоту возникновения инфекции в области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов.

Применение сбалансированных питательных смесей существенным образом обеспечивает положительную динамику основных показателей гомеостаза. Раннее энтеральное питание в периоперационном периоде нормализует микробный пейзаж в толстой кишке.

Установлено, что информативная ценность регистрации показателей основного обмена с помощью метода непрямой калориметрии клинически значительно превышает возможности отражения реальной энергопотребности, рассчитанной традиционно по уравнению Харриса—Бенедикта, а именно — величина основного обмена, вычисленного по этому уравнению, не соответствует реальной энергопотребности.

Целесообразно определять энергопотребность у больных в периоперационном периоде при помощи метода непрямой калориметрии. Неконтролируемые сдвиги основного обмена сопряжены с возникновением послеоперационных осложнений, что является патогенетическим обоснованием мониторинга динамики основного обмена.

на при ортопедических операциях высокой степени риска.

Литература

1. Воронина Л.П. Вопросы рационального питания у пожилых людей // Мед. новости. 2007. № 6. С. 13–15.
2. Кирилина С.И. Хроническая кишечная недостаточность как самостоятельный фактор риска хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и крупных суставов // Хирургия позвоночника. 2009. № 3. С. 71–75.
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ // Клин. геронтол. 2008. № 12. С. 3–6.
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка // Клин. геронтол. 2012. № 1–2. С. 3–8.

5. *Парентеральное и энтеральное питание*: Национальное рук. / Под ред. проф. М.Ш. Хубутия и др. М.: Гэотар-Медиа, 2014.

6. Прохоренко В.М., Павлов В.В. Кирилина С.И. Коррекция энтеральной недостаточности как элемент комплекса мер по предупреждению развития ИОХВ // В сб.: Инфекционные осложнения при протезировании тазобедренного сустава. Новосибирск: Наука, 2010. С. 157–164.

7. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data-gastroenterologist's perspective // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. P. 3–10.

8. Scarpignoto C., Hund R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* 2010. Vol. 39(3). P. 433–464.

9. Sobotka Z. *Basics in clinical nutrition*. Prague: GALÉN, 2011.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 316–320

S. I. Kirilina, V. S. Sirota, S. A. Pervukhin, V. M. Prokhorenko, V. V. Pavlov, V. S. Baitov

ASSESSMENT OF ENERGY NEEDS AND THE ROLE OF NUTRITIONAL SUPPORT IN SENILE PATIENTS WITH INTESTINAL FAILURE IN ORTHOPEDIC SURGERY OF HIGH RISK

Novosibirsk Ya.L. Tsivyan Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, 17 ul. Frunze, Novosibirsk 630091; e-mail: ksi_kln@ngs.ru

The study of anamnestic, clinical, laboratory, endoscopic, morphological parallels of 100 senile patients in knee and hip joints prosthesis shows the presence of intestinal failure while perioperative period. A direct connection between a natural intestinal and immune dysfunction and nutritional deficiency was diagnosed. The use of nutritional-metabolic correction of comorbid pathology and determination of basal metabolism in the perioperative period enabled to normalize indicators of homeostasis, microflora of the colon, indicators of immune status, and get a reduction in the number of early postoperative complications.

Key words: *prosthesis of knee and hip joints, senium, intestinal failure, basal metabolic rate, enteral nutrition, siping*

Н. В. Кутафина, И. Н. Медведев

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ВТОРОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В КУРСКОМ РЕГИОНЕ

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет»,
305029 Курск, ул. К. Маркса, 53; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Статья посвящена исследованию агрегационной активности тромбоцитов у 146 клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, ведущих здоровый образ жизни и не имеющих обменных и сердечно-сосудистых заболеваний. У здоровых людей 36–45 лет отмечено отсутствие достоверной динамики антиоксидантной защиты тромбоцитов и уровня в них ПОЛ. Агрегация тромбоцитов с целым рядом индукторов у лиц 36–60 лет подтвердила зависимое от возраста усиление агрегативной функции кровяных пластинок. После 45 лет у здоровых людей постепенно повышается агрегационная активность тромбоцитов, что ведет к увеличению содержания в крови активных форм кровяных пластинок, неизбежно приводя к повышению числа циркулирующих агрегатов разных размеров. Это сопровождается отмечающейся с возрастом морбидную отягощенность, усиливая негативные влияния на организм факторов среды, способствуя реализации наследственной предрасположенности к различным, в первую очередь сердечно-сосудистым, заболеваниям.

Ключевые слова: тромбоциты, второй зрелый возраст, агрегация, внутрисосудистая активность тромбоцитов, онтогенез

На всех уровнях организации живых организмов, в том числе в человеческом организме, регистрируют онтогенетическую динамику их морфологических [1, 6] и функциональных характеристик [4], которая имеет генетическую и средовую компоненты [12]. Обладая определенной активностью в детстве, они достигают своего функционального расцвета в юности, сохраняют большинство параметров в зрелости и испытывают признаки увядания в пожилом и старческом возрасте [3, 4]. Большую роль в данном процессе играет система гемостаза, физиологические особенности которой в каждом конкретном случае способны либо ускорить геронтогенез, либо его затормозить [4, 11]. Представляет большой практический интерес агрегационные свойства тромбоцитов в онтогенезе [5, 7] при различных функциональных состояни-

ях человека [10] и, в частности, во втором зрелом возрасте — этапе индивидуального развития, непосредственно предшествующем периоду явного увядания организма [12]. Определение нормативных значений у здоровых лиц данного возраста позволит оценивать возрастные изменения агрегационных возможностей тромбоцитов у пожилых, являясь желаемыми ориентирами для коррекционных воздействий на гемостаз у лиц старше 60 лет.

Цель настоящего исследования — определение динамики активности тромбоцитов у здоровых людей второго зрелого возраста (36–60 лет).

Материалы и методы

Наблюдали 146 клинически здоровых людей второго зрелого возраста, ведущих здоровый образ жизни и не имеющих обменных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (26 человек 36 лет, 23 — 40 лет, 25 — 45 лет, 27 — 50 лет, 23 — 55 лет, 22 — 60 лет), постоянно проживающих в Курске и Курской области. У обследованных оценивали внутритромбоцитарное ПОЛ по концентрации МДА в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [5] и по уровню в них ацилгидропероксидов (АГП) [2]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и СОД [13]. У всех обследованных подсчитывали количество тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегацию тромбоцитов (АГ) исследовали визуальным микрометодом [8] со стандартным количеством тромбоцитов в плазме $200 \cdot 10^9$ тр./л с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл, НПО «Ренам»), адреналина ($5 \cdot 10^{-6}$ М, завод «Гедеон Рихтер»), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена в

аналогичных дозах. Внутрисосудистую активность тромбоцитов (ВАТ) определяли визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все оцениваемые основные физиологические параметры, морфологический и биохимический анализы крови, взятые у обследованных, находились в границах общепринятой нормы. Количество первичных продуктов ПОЛ—АГП в тромбоцитах здоровых 36-летних лиц составляло $2,40 \pm 0,16 D_{233}/10^9$ тр., достоверно не меняясь до 40 лет, и непрерывно увеличивалось с 45 ($2,51 \pm 0,14 D_{233}/10^9$ тр.) до 60 лет ($2,77 \pm 0,15 D_{233}/10^9$ тр.) на 10,3%. При этом уровень МДА в тромбоцитах — конечного продукта ПОЛ у 36-летних обследованных — достигал $0,65 \pm 0,05$ нмоль/ 10^9 тр., оставаясь неизменным до 40 лет и начинал нарастать с 45 лет, достигая у 60-летних $0,77 \pm 0,13$ нмоль/ 10^9 тр.

Активность каталазы и СОД в кровяных пластинках у обследованных не имела достоверной динамики до 40 лет, составляя в этом возрасте $9410,0 \pm 94,7$ МЕ/ 10^9 тр. и $1569,0 \pm 12,5$ МЕ/ 10^9 тр., соответственно. У более старших

обследованных отмечена более низкая активность каталазы и СОД: в 45 лет — $9210,0 \pm 60,4$ МЕ/ 10^9 тр., $1502,1 \pm 11,9$ МЕ/ 10^9 тр.; в 55 лет — $8650,0 \pm 62,0$ МЕ/ 10^9 тр., $1408,0 \pm 14,0$ МЕ/ 10^9 тр.; в 60 лет — $8411,2 \pm 56,8$ МЕ/ 10^9 тр., $1372,3 \pm 12,6$ МЕ/ 10^9 тр., соответственно.

У здоровых 36-летних лиц время развития АТ под влиянием коллагена составляло $33,0 \pm 0,14$ с, находясь на сходном уровне у 40-летних обследованных (табл. 1). Аналогично невысокая активность АТ у здоровых 36-летних отмечена под влиянием АДФ ($43,9 \pm 0,08$ с) и ристомидина ($48,6 \pm 0,16$ с). В более поздние сроки развивалась тромбиновая и адреналиновая АТ, составляя у 36-летних $54,2 \pm 0,10$ и $102,6 \pm 0,22$ с, соответственно, достоверно не отличаясь от таковой у 40-летних. Установлено также отсутствие динамики АТ у здоровых лиц между 36 и 40 годами при сочетанном применении индукторов. При этом уже у 45-летних выявлено достоверное ускорение АТ с изолированными индукторами и особенно их сочетаниями, максимально выраженное у обследованных 60 лет: для АДФ+адреналин — $27,3 \pm 0,23$ с, для АДФ+коллаген — $19,2 \pm 0,15$ с, для адреналин+коллаген — $24,0 \pm 0,07$ с (см. табл.1).

Количественное содержание дискоцитов в крови у здоровых лиц 36 и 40 лет составило $81,4 \pm 0,16$

Таблица 1

Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых людей 36–60 лет

Параметр	Здоровые лица 36–60 лет, n=146 (M±m)					
	36 лет, n=26	40 лет, n=23	45 лет, n=25	50 лет, n=27	55 лет, n=23	60 лет, n=22
Агрегация с АДФ, с	43,9±0,08	43,8±0,12	40,1±0,10 <i>p</i> <0,05	38,2±0,16 <i>p</i> <0,05	35,6±0,07 <i>p</i> <0,05	32,5±0,09 <i>p</i> <0,05
Агрегация с коллагеном, с	33,0±0,14	32,8±0,12	31,0±0,07 <i>p</i> <0,05	29,6±0,05 <i>p</i> <0,05	27,2±0,11 <i>p</i> <0,05	25,4±0,06 <i>p</i> <0,05
Агрегация с тромбином, с	54,2±0,10	54,4±0,08	52,1±0,14 <i>p</i> <0,05	50,2±0,12 <i>p</i> <0,05	48,2±0,16 <i>p</i> <0,05	45,7±0,13 <i>p</i> <0,05
Агрегация с ристомидином, с	48,6±0,16	48,2±0,02	46,1±0,09 <i>p</i> <0,05	43,8±0,11 <i>p</i> <0,05	41,4±0,15 <i>p</i> <0,05	38,2±0,12 <i>p</i> <0,05
Агрегация с H ₂ O ₂ , с	48,3±0,16	48,2±0,07	45,8±0,13 <i>p</i> <0,05	43,4±0,08 <i>p</i> <0,05	41,2±0,09 <i>p</i> <0,05	39,0±0,14 <i>p</i> <0,05
Агрегация с адреналином, с	102,6±0,22	101,9±0,18	97,2±0,06 <i>p</i> <0,05	92,2±0,24 <i>p</i> <0,05	89,4±0,21 <i>p</i> <0,05	86,3±0,26 <i>p</i> <0,05
Агрегация с АДФ+адреналином, с	35,7±0,16	35,9±0,19	33,0±0,20 <i>p</i> <0,05	31,4±0,15 <i>p</i> <0,05	29,8±0,14 <i>p</i> <0,05	27,3±0,23 <i>p</i> <0,05
Агрегация с АДФ+коллагеном, с	26,4±0,16	26,5±0,14	24,7±0,06 <i>p</i> <0,05	23,1±0,10 <i>p</i> <0,05	20,8±0,10 <i>p</i> <0,05	19,2±0,15 <i>p</i> <0,05
Агрегация с адреналином+коллагеном, с	28,1±0,12	28,3±0,10	27,0±0,06 <i>p</i> <0,05	25,4±0,03 <i>p</i> <0,05	23,5±0,05 <i>p</i> <0,05	24,0±0,07 <i>p</i> <0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий оцениваемых показателей в разные возрастные периоды

и $81,2 \pm 0,07\%$, соответственно (табл. 2). Число диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов в их кровотоке было невысоко и достоверно не различалось. Вследствие этого сумма активных форм тромбоцитов в 36 лет также была сравнима с таковой в 40 лет ($18,8 \pm 0,24\%$). Однако уже в 45 лет у здоровых людей отмечено достоверное усиление показателей ВАТ, постепенно повышающееся к 60 годам. Так, к концу второго зрелого возраста количественное содержание дискоцитов в крови обследованных составило $71,3 \pm 0,12\%$, число диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов также достоверно превышало таковое у 36-летних. Вследствие этого сумма активных форм тромбоцитов также претерпела достоверное увеличение, составляя к 60 годам $28,7 \pm 0,15\%$. В крови обследованных людей уровни свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов не имели достоверных различий в начале второго зрелого возраста, составляя к 40 годам $3,4 \pm 0,07$ и $0,30 \pm 0,06$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов, в последующем постепенно нарастая и достигая к 60 годам $6,9 \pm 0,12$ и $0,71 \pm 0,14$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов ($p < 0,01$), соответственно. Количество тромбоцитов, вовлеченных в процесс агрегатообразования, у обследованных также не менялось между 36 и 40 годами, составляя у 40-летних $6,5 \pm 0,03\%$, нара-

стая у более старших наблюдаемых до $9,4 \pm 0,11\%$ в 60 лет. Таким образом, у здоровых лиц 36–60 лет отмечается стабильность тромбоцитарной активности между 36 и 40 годами жизни и последующее ее постепенное усиление к 60 годам.

Морфология и функции организма, обеспечивающие его жизнеспособность, зависят, вне сомнения, от его генетической программы [1, 6], факторов, в числе которых следует указать гемостатические и реологические свойств крови [9, 11], определяющие во многом объем поступления питательных веществ и кислорода к тканям, что неизбежно меняется в онтогенезе под действием массы внутренних и внешних факторов [3, 4]. Видную роль в динамике микроциркуляции играет активность кровяных пластинок, находящаяся под серьезным влиянием со стороны сосудистой стенки [15] и процессов ПОЛ в их мембранах и в плазме крови [11, 12].

При обследовании здоровых людей 36–45 лет отмечено отсутствие достоверной динамики антиоксидантной защиты тромбоцитов и уровня в них ПОЛ, что во многом обуславливало сохранение невысокой активности кровяных пластинок. Интенсификация ПОЛ у более старших обследованных сопровождалась более высокой активностью тромбоцитов, максимально выраженной в 60-летнем возрасте. Очевидно, это связано с ро-

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у здоровых людей 36–60 лет

Параметр	Здоровые лица 36–60 лет, n=146 (M±m)					
	36 лет, n=26	40 лет, n=23	45 лет, n=25	50 лет, n=27	55 лет, n=23	60 лет, n=22
Дискоциты, %	81,4±0,16	81,2±0,07	79,3±0,09 <i>p</i> <0,05	76,8±0,11	74,3±0,05	71,3±0,12 <i>p</i> <0,01
Диско-эхиноциты, %	9,9±0,07	10,0±0,10	10,1±0,09	11,8±0,14 <i>p</i> <0,05	12,9±0,20 <i>p</i> <0,05	14,1±0,16 <i>p</i> <0,05
Сфероциты, %	4,4±0,09	4,5±0,08 <i>p</i> <0,05	5,2±0,04 <i>p</i> <0,01	5,7±0,03	6,8±0,09 <i>p</i> <0,05	7,9±0,12 <i>p</i> <0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,1±0,11	3,2±0,08 <i>p</i> <0,05	4,0±0,03 <i>p</i> <0,01	4,5±0,05	4,9±0,06 <i>p</i> <0,05	5,4±0,04 <i>p</i> <0,01
Биполярные формы, %	1,2±0,05	1,1±0,04	1,4±0,03	1,2±0,02	1,1±0,03	1,3±0,02 <i>p</i> <0,01
Сумма активных форм, %	18,6±0,14	18,8±0,24 <i>p</i> <0,05	20,7±0,16 <i>p</i> <0,01	23,2±0,09	25,7±0,12	28,7±0,15 <i>p</i> <0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	6,7±0,08	6,5±0,03 <i>p</i> <0,05	7,2±0,06 <i>p</i> <0,01	7,8±0,08	8,3±0,05	9,4±0,11
Число малых агрегатов по 2–3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов, %	3,2±0,05	3,4±0,07	4,3±0,08 <i>p</i> <0,05	5,4±0,06 <i>p</i> <0,05	6,1±0,07 <i>p</i> <0,05	6,9±0,12 <i>p</i> <0,05
Число средних и больших агрегатов, 4 тромбоцита и более на 100 свободнолежащих тромбоцитов, %	0,30±0,06	0,31±0,07	0,38±0,11	0,46±0,16	0,58±0,20 <i>p</i> <0,05	0,71±0,14

стом чувствительности рецепторов тромбоцитов к экзогенным влияниям на тромбоциты, к которым относится и повышение концентрации в крови фактора Виллебранда — кофактора адгезии тромбоцитов с одновременным нарастанием числа рецепторов к нему — (GPIb) на поверхности кровяных пластинок [16]. Рецепторные перестройки на мембранах кровяных пластинок, обусловленные реакцией системы гемостаза на динамику функционального состояния всего организма, несомненно, являются следствием сложных приспособительных реакций и мембранного состава тромбоцитов, обуславливающих, в конечном счете, их адаптацию к сложившимся возрастным изменениям в тканях и органах.

Регистрация АТ с целым рядом индукторов у лиц 36–60 лет подтвердила возрастзависимое постепенное усиление агрегативной функции кровяных пластинок. При этом ускорение АТ при связывании, в том числе сильных агонистов агрегации — коллагена и тромбина с рецепторами на мембране тромбоцитов, может обуславливаться во многом активацией фосфолипазы С, стимулирующей фосфоинозитольный путь через диацилглицерол и протеинкиназу С с фосфолированием белков сократительной системы. Образующееся при этом повышающееся количество инозитолтрифосфата способствует более активному выходу Ca^{2+} из внутритромбоцитарных депо [14]. Усиление этих механизмов обуславливает выраженную интенсификацию сокращения актомиозина. Возможно, что большую роль в ускорении АТ также играет постепенное зависимое от возраста усиление активности ферментных систем тромбоцитов, в том числе тромбосанообразования, вызывающее более раннюю реакцию кровяных пластинок на стимул.

Выявленное ускорение с возрастом АТ со слабыми агонистами агрегации тромбоцитов — АДФ и адреналином, взаимодействующими с рецепторами их мембраны и стимулирующими экспрессию фибриногеновых рецепторов (GPIIb–IIIa) и активность фосфолипазы A_2 , несомненно, имеет в основе увеличение с возрастом выхода из фосфолипидов арахидоновой кислоты и усиление образования тромбосана A_2 . Оценка АТ с применением двух индукторов показала их взаимопотенцирующее действие, подтвердив закономерности, выявленные при исследовании АТ с изолированными агонистами.

Найденное увеличение ВАТ у лиц второго зрелого возраста после 45 лет косвенно указывает на повышение в крови с возрастом уровня индукто-

ров агрегации (тромбина, АДФ, адреналина) и рост базальной чувствительности к ним тромбоцитов. При этом у здоровых лиц с 45 лет в кровотоке начинает развиваться достоверное снижение количества интактных дискоидной формы тромбоцитов, что указывает на увеличение активности их рецепторов. Нарастание в крови здоровых лиц 45–60 лет числа диско-эхиноцитов и других активных форм тромбоцитов совпадает с повышением агрегационной активности тромбоцитов и связано, в первую очередь, с усилением экспрессии на их мембране фибриногеновых рецепторов (GPIIb–IIIa).

Заключение

Таким образом, после 45 лет у здоровых людей, проживающих в Курском регионе, постепенно повышается агрегационная активность тромбоцитов, что ведет к увеличению содержания в их крови активных форм кровяных пластинок, неизбежно приводя к повышению числа циркулирующих агрегатов различных размеров. Это усиливает отмечающуюся с возрастом морбидную отягощенность, усиливая негативные влияния на организм факторов среды, способствуя реализации наследственной предрасположенности к разным, в первую очередь сердечно-сосудистым, заболеваниям.

Литература

1. Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 147. № 1. С. 82–85.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
3. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина антистарения: фундаментальные основы. М.: КРАСАНД, 2010.
4. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
5. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюл. exper. биол. 1979. № 5. С. 414–417.
6. Медведев И.Н., Амелина И.В. Связь морфологических признаков фенотипа с активностью ядрышкообразующих районов хромосом в популяции коренных жителей Курского региона // Морфология. 2012. Т. 142. № 4. С. 87–91.
7. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Коррекция тромбоцитарного гемостаза и снижение биологического возраста при метаболическом синдроме // Клини. мед. 2005. Т. 83. № 8. С. 54–57.
8. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Рос. кардиол. журн. 2009. № 5. С. 42–45.
9. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искрив-

лениями позвоночника // Бюл. экспер. биол. мед. 2010. № 5. С. 579–580.

10. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне трандолаприла // Клин. мед. 2011. № 2. С. 29–31.

11. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Воен.-мед. журн. 2010. Т. 331. № 9. С. 41–44.

12. Хавинсон В.Х., Коновалов С. С. Избранные лекции по геронтологии. СПб.: Прайм-Еврознак, 2008.

13. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 9–13.

14. Epel E. S., Lin J., Wilhelm F.H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. № 3. P. 277–287.

15. Medvedev I.N., Zavalishina S. Yu., Krasnova E. G., Kutafina N. V. Meccanismi di base vascolare-piastrine emostasi // Ital. Sci. Rev. 2014. Vol. 3(12). P. 167–169.

16. Seehuus S. C., Norberg K., Gimsa U. et al. Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 4. P. 962–967.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 321–325

N. V. Kutafina, I. N. Medvedev

PLATELET AGGREGATION IN CLINICALLY HEALTHY PERSONS OF THE SECOND COMING OF AGE LIVING IN THE KURSK REGION

Kursk Institute for Social Training, branch of the Russian State social University, Kursk;
53 ul. K. Marksa, Kursk 305029; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

This work is dedicated to the study of the aggregation of platelet activity in healthy persons the second coming of age. The study group included 146 clinically healthy people of the second coming of age, leading a healthy lifestyle and not having metabolic and cardiovascular diseases. In healthy people of 36–45 years noted the lack of reliable antioxidant dynamics of platelets and levels of lipid peroxidation. Platelet aggregation with a range of inductors in people of 36–60 years confirmed the age-dependent increase of aggregation platelet function. After 45 years of age, the activity of platelet aggregative in healthy people increases gradually, leading to an increase in their blood platelet active forms, which inevitably leads to the increase in the number of circulating units of various sizes. This tendency is accompanied by painful with age, increasing negative impact of environmental factors, contributing to the realization of a genetic predisposition to various, primarily cardiovascular, diseases.

Key words: *platelets, second adulthood, aggregation, intra-vascular activity of platelets, ontogenesis*

Ф.Х. Оракова¹, А.М. Инарокова², К.А. Рамазанова¹, И.Л. Семёнова²

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ Военно-медицинская академия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: aila01@rambler.ru; ² Кабардино-Балкарский государственный университет, 360004 КБР, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: ami_kbsu@mail.ru

Проведено суточное мониторирование АД в группах больных пожилого возраста с бронхиальной астмой, изучены особенности среднесуточных показателей АД. Выявлено увеличение вариабельности АД и недостаточное его снижение в ночное время, что является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, пожилой возраст, бронхиальная астма, суточное мониторирование артериального давления

Артериальная гипертензия (АГ) у больных бронхиальной астмой (БА) встречается чаще, чем в популяции, при одинаковой частоте выявления основных факторов риска у этих пациентов и больных с эссенциальной гипертензией и служит причиной развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Оценка показателей суточного мониторирования АД имеет важное прогностическое значение для больных пожилого возраста с БА [1, 4]. Доказано, что между повышенной вариабельностью АД и степенью органических изменений при АГ существуют тесные корреляционные связи. Эти данные были интерпретированы как повышенный риск развития поражений органов-мишеней при АГ у лиц с повышенной вариабельностью АД [5, 6]. Одним из предикторов осложнений является гипертрофия ЛЖ [3, 8]. Доказано, что у больных БА артериальная гипертензия характеризуется повышенной вариабельностью АД и недостаточным снижением АД в ночные часы. С возрастом число больных с нормальным ночным снижением АД уменьшается. Среди пожилых больных БА примерно 15 % составляют лица с чрезмерным снижением АД (*over-dipper*) и около 50 % — с недостаточным снижением АД ночью (*non-dipper*) [4, 5, 7].

Целью данной работы было изучение особенностей течения АГ на фоне БА в сравнении с течением АГ без сопутствующей патологии органов

дыхания у пожилых больных с учетом гендерных различий.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования больных 60–75 лет с БА, среди которых 24 женщины (средний возраст $68,06 \pm 4,7$ года) и 21 мужчина (средний возраст $68,12 \pm 4,7$ года), с атопическим и неатопическим вариантами течения болезни (1-я группа). Все больные были обследованы вне периода обострения. 2-ю (контрольную) группу составили лица пожилого возраста с неосложненной эссенциальной АГ II стадии высокого стратификационного риска без заболеваний органов дыхания — 20 женщин (средний возраст $66,4 \pm 3,5$ года) и 21 мужчина (средний возраст $63,8 \pm 4,2$ года). Исключали больных с симптоматическими и злокачественной формами АГ, перенесших ОНМК и инфаркт миокарда, с аортальным стенозом, хронической недостаточностью кровообращения III–IV ФК, нарушениями сердечного ритма, сахарным диабетом, тремором верхних конечностей, психическими заболеваниями, с хронической печеночной и почечной недостаточностью, другими хроническими заболеваниями в фазе обострения.

Использовали 24-часовое мониторирование АД и частоты пульса по стандартной схеме [4] с измерением АД в дневное время с интервалом 15 мин и в ночное время — 30 мин. Определяли среднесуточные и средненочные значения САД, ДАД, пульсовое АД, индекс площади гипертензии САД и ДАД, вариабельность САД (ВСАД), вариабельность ДАД (ВДАД), вариабельность пульсового АД, вариабельность ЧСС. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ). По типу суточного АД определены пациенты с нормальным снижением АД в ночное

время, у которых СИ составляет 10–20 % (*dipper*), пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы — СИ < 10 % (*non-dipper*), пациенты с парадоксальной ночной АГ (*night-peaker*) и пациенты с чрезмерным снижением АД в ночное время, у которых СИ составляет > 20 % (*over-dipper*).

Выполняли общеклиническое обследование больных: общий и биохимический анализы крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, включающее спирографию, динамическую пикфлоуметрию. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 5.5. Результаты исследования представлены в виде средней арифметической по выборке и стандартного отклонения ($M \pm m$). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей суточного мониторинга АД у больных обеих групп выявлено более выраженное повышение САД в дневное время в 1-й группе больных (таблица). Показатель дневного САД у мужчин составил $154,3 \pm 7,6$ мм рт. ст., соответственно, в контрольной группе — $150,3 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При оценке параметров ДАД достоверных различий не выявлено.

Показатели дневного, ночного и суточного пульсового АД в 1-й группе больных были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Данные нагрузочных показателей в целом соответствовали результатам оценки средних уровней АД. Наблюдали преобладание систолической АГ над диастолической как днем, так и ночью. Средние значения САД в дневные часы у пожилых женщин 1-й группы были достоверно выше, чем аналогичные показатели у мужчин. Индекс времени САД (ИВСАД) в дневные часы был достоверно выше у женщин 1-й группы ($p < 0,05$). ИВСАД в ночные часы был достоверно выше у мужчин 1-й группы, чем у женщин ($p < 0,01$). Показатели ИВДАД достоверно не различались у мужчин и женщин 1-й группы.

Наблюдали различия в распределении основных типов суточного профиля АД. Показатели СИ САД у женщин 1-й группы были ниже, чем у мужчин ($p < 0,03$). У 24 женщин 1-й группы наблюдали следующее распределение: 3 — *dippers*, 7 — *night-peakers*, 14 — *non-dippers*; у 21 мужчины 1-й группы также чаще встречалось недостаточное снижение САД: *non-dippers* — у 15, *night-pea-*

Показатели суточного мониторинга АД у больных 1-й группы

Показатель	Мужчины	Женщины
САДд	154,3±7,6	156,3±10,4
ДАДд	89,08±9,7	94,3±6,5
САДн	143,7±8,9	139,4±8,7
ДАДн	85,75±6,05	87,9±7,7
ИВСАДд	58,3±3,2	64,5±4,3
ИВДАДд	32,1±2,1	39,6±1,3
ИВСАДн	67,3±3,4	55,3±4,2
ИВДАДн	30,2±3,3	35,4±2,8
ВСАДд	16,3±4,5	19,4±4,3
ВДАДд	14,2±2,7	15,8±4,4
ВСАДн	18,3±3,3	15,6±2,5
ВДАДн	10,3±2,7	12,2±3,4

kers — у 4, *dippers* — у 3. Данный показатель отражает степень риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку частота осложнений повышается именно на фоне ночной гипертензии.

Выводы

С учетом гендерных различий выявлены факторы коронарного риска у пожилых больных бронхиальной астмой. Проведенное исследование особенностей суточного профиля АД у пожилых больных с данной патологией показало, что для них характерно увеличение среднедневных и среденочных показателей САД. Анализ данных выявил достоверные различия в некоторых показателях: повышение вариабельности АД; снижение циркадного индекса сердечного ритма у лиц пожилого возраста с бронхиальной астмой более выражено в сравнении с контрольной группой, что является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. № 1. С. 5–13.
2. Барсуков А.В., Казанцев В.А., Таланцева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы сердце как орган-мишень // Артериальная гипертензия. 2005. № 3. С. 166–173.
3. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме // Клини. мед. 2007. № 6. С. 17–23.
4. Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у пожилых // Рос. мед. журн. 2002. № 2. С. 49–51.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогнозирования смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний // Кардиоваск. тер. и проф. 2002. № 1. С. 10–15.

6. Bolton C.E., Cockcroft J.R., Sabit R. et al. Lung function in mid life compared with later life is a stronger predictor of arterial stiffness in men: the Caerphilly Prospective Study // Int. J. Epidemiol. 2009. Vol. 38(3). P. 867–876.

7. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study // Hypertension. 2007. Vol. 50. P. 197.

8. Weiler Z., Zeldinb Y., Magenc E. et al. Pulmonary function correlates with arterial stiffness in asthmatic patients // Respir. Med. 2010. Vol. 104. P. 197–203.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 326–328

F.H. Orakova¹, A.M. Inarokova², K.A. Ramazanova¹, I.L. Semenova²

**DYNAMICS OF TWENTY-FOUR HOUR MONITORING OF BLOOD PRESSURE
IN ELDERLY PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

¹ Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: aila01@rambler.ru; ² Kabardino-Balkar State University, 173 ul. Chernyshevskogo, Nalchik 360004; e-mail: ami_kbsu@mail.ru

Twenty-four hour blood pressure monitoring in groups of patients of elderly age with bronchial asthma and hypertension was conducted. The study showed an increased variability of blood pressure and insufficient reduction in night time that leads to development of cardiovascular complications.

Key words: *arterial hypertension, elderly patients, bronchial asthma, daily monitoring of blood pressure*

А. С. Башкирёва^{1, 2}, Е. Ю. Качан^{2, 3}, М. Э. Кулапина⁴

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ

Сообщение I. Возрастные изменения кратковременной памяти

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 Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁴ ОАО «Международный аэропорт Казань», 420017 Республика Татарстан, Казань, Лаишевский район

Приведены результаты оценки значимости психофизиологических маркеров ускоренного старения кратковременной памяти на основе сравнительного анализа двух профессиональных групп для выявления степени влияния особенностей трудового процесса на состояние умственной работоспособности. Выявлены особенности системной организации функций, определяющих умственную работоспособность, в зависимости от возраста и профессионального стажа обследованных. Показано, что с возрастом и с увеличением профессионального стажа мнестические функции подвергаются количественным и качественным изменениям, которые выражаются в уменьшении объема запоминаемого материала, удлинении процесса запоминания и усилении тенденции к снижению его точности. Установлено, что преждевременные возрастные изменения психофизиологических показателей у водителей грузового автотранспорта являются «индикаторами риска», а длительный водительский стаж — реальным фактором риска, ускоряющим процесс старения.

Ключевые слова: *умственная работоспособность, возрастные изменения, кратковременная память, профессиональные риски, ускоренное старение, водители автотранспорта, профессиональное долголетие*

Известно, что память — способность индивида запоминать, сохранять и воспроизводить информацию — является одним из психологических показателей, от которых зависит умственная работоспособность человека. В физиологии и психологии труда для характеристики умственной работоспособности изучают кратковременную память (КП), объем которой отражает способность одноразового сохранения информации. Этот вид памяти менее подвержен воздействию шумов, за-

висящих от предыдущих ассоциативных связей [8–10, 13]. КП, как особый вид памяти, обеспечивает сохранение информации в мозге непродолжительное время — от момента восприятия до консолидации следов. КП подразделяют на непосредственную память (НП) и оперативную память (ОП). Если объем НП отражает, в основном, абстрактную, взятую вне конкретной деятельности, в относительно чистом виде способность к кратковременному запоминанию информации, то объем ОП отражает не только и не столько КП, сколько способность использовать ее в процессах своей деятельности. Эта способность обуславливается сложным взаимодействием мнестических, интеллектуальных и эмоциональных качеств личности и отражает ее общее психическое состояние в данное время [10, 14]. Таким образом, объем ОП характеризует актуальную, реализуемую в процессах деятельности, способность к кратковременному запоминанию информации, а объем НП — потенциальную способность к кратковременному запоминанию.

Многочисленные исследования в области геронтологии и гериатрии выявили различия между феноменом старения и «накоплением» заболеваний с течением времени. Однако из-за того, что отличить процесс истинного биологического старения от результатов влияния образа жизни и факторов окружающей, в особенности производственной, среды довольно сложно, некоторые ученые считают необходимым уделять особое внимание тем, кто «стареет успешно» [1–6, 8, 9, 12]. Наряду с характерным для современной демографической

ситуации увеличением средней продолжительности предстоящей жизни человека, низким уровнем рождаемости, увеличением среднего возраста рабочего и числа пожилых рабочих на производстве, существуют категории работ, где отмечается раннее профессиональное старение, прекращение труда до наступления пенсионного возраста, связанное с несоответствием требований, предъявляемых данной профессией, функциональным возможностям стареющего организма [1–6, 14]. Исследовательской группой ВОЗ по вопросам старения и работоспособности среди аспектов, требующих дальнейшего научного исследования, на первое место было поставлено изучение работоспособности — как физической, так и умственной — пожилых рабочих в сравнении с молодыми [11]. Однако зависимости процессов старения различных функций и организма в целом от категорий выполняемых работ остаются недостаточно изученными.

Цель работы — оценка значимости психофизиологических маркеров ускоренного старения КП на основе сравнительного анализа двух профессиональных групп для выявления степени влияния особенностей трудового процесса на состояние умственной работоспособности.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 300 мужчин двух профессий — 150 водителей грузового транспорта (основная группа, средний возраст $43,3 \pm 0,9$ года) и 150 разнорабочих (контрольная группа, средний возраст $42,8 \pm 0,9$ года) ГУП ПЭО «Татэнерго». Группы обследованных подбирали методом копи-пары, идентификацию проводили по полу, календарному возрасту, профессиональному стажу и графику работы, уровню образования, семейному положению и числу детей. Изучаемые группы были ранжированы по возрасту и стажу с десяти- и пятилетним интервалом, соответственно.

Объем КП включал НП и ОП и измерялся по методу Мучника—Смирнова числом единиц, которое можно воспроизвести в заданном порядке после одноразового предъявления [7–9]. В качестве стимульного материала использовали слова и цифры. Для определения НП участникам исследования предлагали на слух по одному, постепенно нарастающей длины, ряды словесных стимулов (от 3 до 12), которые они должны были запомнить и воспроизвести через 15 с после предъявления. Для

определения ОП участникам исследования предъявляли случайные однозначные цифры, которые они должны были попарно сложить в уме устно, запомнить только результаты сложения (сумма слагаемых не превышала 9) и через 15 с письменно воспроизвести в том порядке, в котором цифры предъявлялись. Тестирование проводили 3 раза. Обработку данных и вычисление объема НП и ОП рассчитывали по формуле:

$$V = A + m/n + k/2, \quad (1)$$

где V — объем памяти; A — наибольшая длина ряда слов или цифр, который во всех опытах воспроизведен правильно; m — число правильно воспроизведенных рядов, больших чем A ; n — число опытов; k — 15 с, время, через которое воспроизводились ряды слов или цифр.

Для полной характеристики КП использовали как абсолютные величины объемов ОП и НП, так и их соотношение. Эти три величины связывали между собой интегральным показателем — индексом КП (ИКП), представляющим собой некоторое абстрактное число, дающее суммарную количественную характеристику КП тестируемого. Чем больше этот показатель, тем выше уровень КП. Индекс КП определяли по формуле:

$$\text{ИКП} = (\text{НП} + \text{ОП}) / \text{ОП} / \text{НП}. \quad (2)$$

Все показатели, характеризующие КП, оценивали в условных единицах. Обработку результатов исследования проводили с использованием современных математических методов анализа полученных данных, реализованных в стандартных пакетах Microsoft Excel 2007, SPSS for Windows-10.0.5, Statistica for Windows (StatSoft, версия 7.11).

Результаты и обсуждение

Объем НП в основной группе составил в среднем $11,52 \pm 0,07$ усл. ед., статистически значимых различий с контрольной группой не обнаружено. Анализ возрастных сдвигов НП в обеих группах показал следующее: как в основной группе, так и в контрольной изучаемый показатель достоверно снижался ($p < 0,001$) в возрастной категории 50–59 лет (рис. 1). Однако данные литературы свидетельствуют, что снижение НП у мужчин обычно ярко проявляется лишь в шестом и седьмом десятилетиях [7–9]. Изучение динамики данного показателя по градам стажу в контрольной группе выявило общую тенденцию к

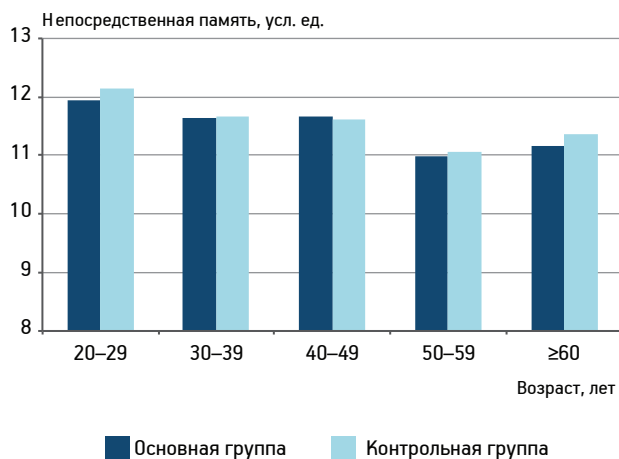


Рис. 1. Возрастные изменения непосредственной памяти у обследованных основной и контрольной групп

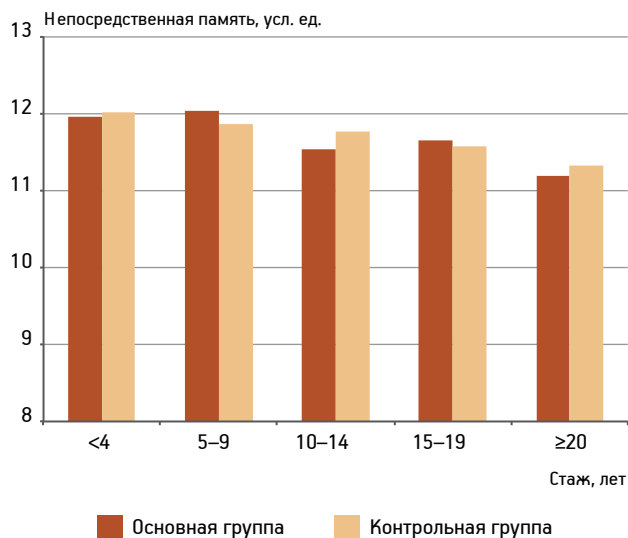


Рис. 2. Изменения непосредственной памяти у обследованных основной и контрольной групп в зависимости от профессионального стажа

плавному его снижению с увеличением стажа при отсутствии достоверных различий в каждой из последующих градаций по сравнению с предыдущей (рис. 2). В основной группе снижение объема НП имело несколько скачкообразный характер с ярко выраженными проявлениями после 10 лет (от $12,04 \pm 0,25$ к $11,52 \pm 0,09$, $p < 0,05$) и 20 лет водительского стажа (от $11,64 \pm 0,09$ к $11,19 \pm 0,13$, $p < 0,05$). Применение факторного дисперсионного анализа позволило оценить влияние профессионального стажа, возраста и ряда социально-демографических характеристик на объем НП представителей основной и контрольной групп. Как показали исследования (табл. 1), объем НП зависит не только от возраста, стажа работы, но и от уровня образования обследованных ($p < 0,01$).

Средний уровень ОП в основной группе был достоверно ниже по сравнению с контрольной ($10,44 \pm 0,08$ и $10,78 \pm 0,1$, соответственно,

$p < 0,01$). Возрастная динамика данного показателя (рис. 3) в контрольной группе характеризовалась плавным снижением с выраженным спадом в возрастной категории 50–59 лет (с $10,31 \pm 0,16$ до $10,19 \pm 0,18$, $p < 0,05$). У водителей наблюдали более значительные возрастные изменения ОП, проявляющиеся уже в 40–49 лет (от $10,78 \pm 0,12$ к $10,31 \pm 0,16$, $p < 0,05$) и особенно — в 50–59 лет (от $10,31 \pm 0,16$ к $9,81 \pm 0,13$, $p < 0,01$).

Как в основной, так и в контрольной группах объем ОП снижался с увеличением профессионального стажа (рис. 4), причем наиболее значимо у водителей, проработавших 20 лет и более (с $10,65 \pm 0,14$ до $10,01 \pm 0,12$, $p < 0,001$). Дальнейшие исследования показали, что у водите-

Таблица 1

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на непосредственную память у обследованных обеих групп

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	19,25 (4)	11,42 (4)	<0,001	<0,05
Возраст	25,23 (4)	22,48 (5)	<0,0001	<0,001
Образование	15,35 (4)	18,42 (4)	<0,01	<0,01
Семейное положение	0,04 (2)	0,31 (2)	>0,1	>0,1
Число детей в семье	7,79 (5)	2,69 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	7,57 (4)	16,45 (8)	>0,1	<0,05
График работы	9,19 (4)	–	>0,05	–

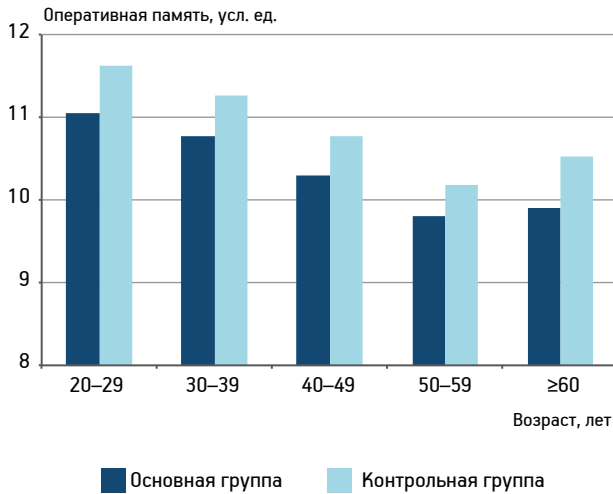


Рис. 3. Возрастные изменения оперативной памяти у обследованных основной и контрольной групп

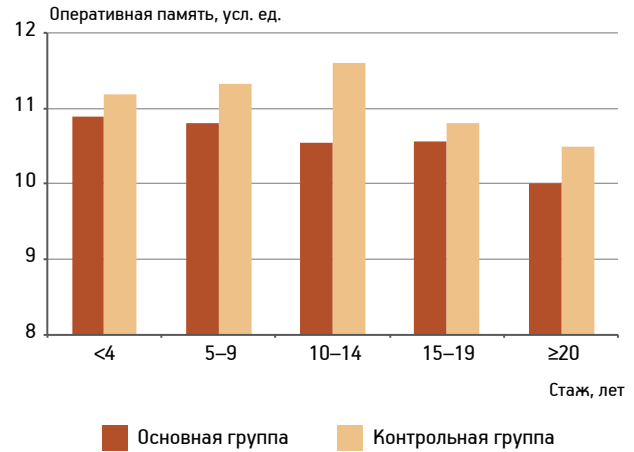


Рис. 4. Изменения объема оперативной памяти у обследованных основной и контрольной групп в зависимости от профессионального стажа

лей объем ОП был достоверно ниже уже в 30–39 лет по сравнению с лицами контрольной группы той же возрастной категории ($10,78 \pm 0,12$ и $11,27 \pm 0,23$, соответственно, $p < 0,05$), причем выявленная тенденция сохранилась и в последующих возрастных градациях. Кроме того, значимые различия прослеживали у водителей и лиц контрольной группы со стажем 10–14 лет ($10,54 \pm 0,17$ и $11,61 \pm 0,32$, соответственно, $p < 0,01$), 20 лет и более ($10,00 \pm 0,12$ и $10,50 \pm 0,11$, соответственно, $p < 0,01$).

Результаты факторного дисперсионного анализа показали (табл. 2), что, помимо возраста и профессионального стажа, на объем ОП оказывает влияние уровень образования (в обеих группах) и семейное положение (у водителей автотранспорта).

Таким образом, обнаружено, что объем ОП в группах исследования снижался раньше и более интенсивно, чем НП, что согласуется с данными литературы [12, 13]. Однако физиологически адекватным является снижение этой функции у мужчин в шестом и седьмом десятилетиях, или даже в возрасте старше 75 лет, тогда как у водителей грузового автотранспорта подобные явления регистрируют уже в 40–49 лет [2–6, 8, 9, 13]. Поскольку ослабление запоминания в процессе старения связано с приспособительными явлениями, которые с возрастом приводят к преобладанию логического и систематического освоения над механическим запоминанием, неудивительно, что в первую очередь страдает механический компонент логически-смысловой памяти. Смысловой ее компонент сохраняется более длительное время и

Таблица 2

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на оперативную память у обследованных обеих групп

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	17,11 (4)	16,54 (4)	<0,01	<0,01
Возраст	31,13 (4)	25,48 (5)	<0,0001	<0,001
Образование	15,98 (4)	22,22 (4)	<0,01	<0,001
Семейное положение	7,70 (2)	0,48 (2)	<0,05	>0,1
Число детей в семье	6,36 (5)	1,36 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	4,83 (4)	14,15 (8)	>0,1	<0,05
График работы	9,23 (4)	–	>0,05	–

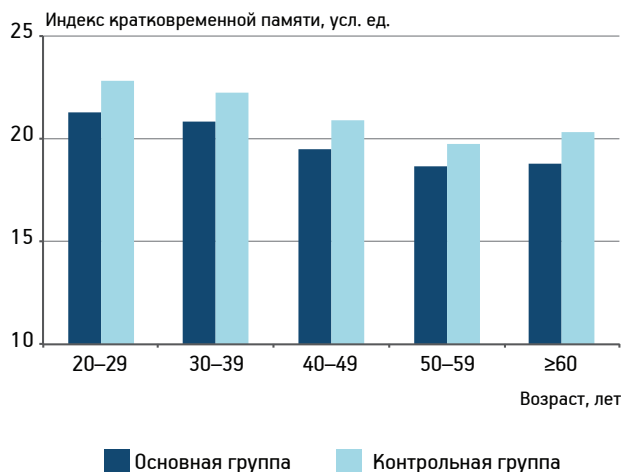


Рис. 5. Возрастные изменения индекса кратковременной памяти у обследованных основной и контрольной групп

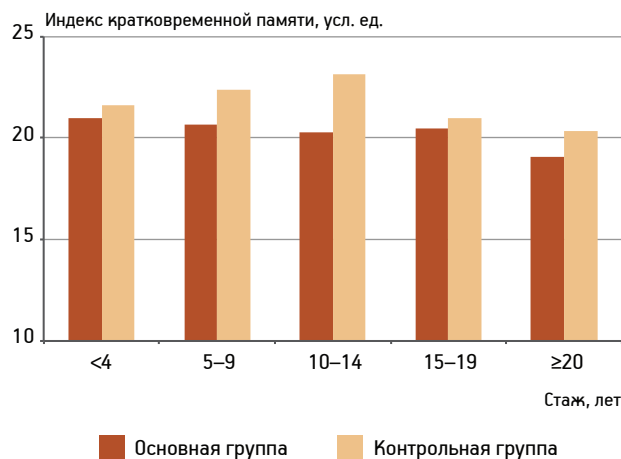


Рис. 6. Изменения индекса кратковременной памяти у обследованных основной и контрольной групп в зависимости от профессионального стажа

приобретает больший удельный вес во всем объеме памяти.

Исследования показали, что ИКП у водителей был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и составил в среднем $19,98 \pm 0,21$ против $21,00 \pm 0,27$ ($p < 0,01$). Возрастные сдвиги показателя в обеих группах носили неярко выраженный характер (рис. 5). Исследование динамики ИКП по градациям стажа (рис. 6) показало отсутствие статистически значимых различий у лиц контрольной группы и достоверное снижение показателя у водителей, проработавших 20 лет и более, по сравнению с предшествующими группами (с $20,44 \pm 0,36$ до $19,07 \pm 0,34$, $p < 0,01$). Кроме того, анализируемый показатель был достоверно ниже у водителей в возрасте 30–39 и 40–49 лет по сравнению с контрольной группой того же возраста ($10,78 \pm 0,12$ и $11,27 \pm 0,23$, $p < 0,05$;

$10,31 \pm 0,16$ и $10,78 \pm 0,15$, $p < 0,05$, соответственно), а также в группах водителей, проработавших 10–14, 20 лет и более по сравнению с когортами лиц контрольной группы с аналогичным стажем ($10,54 \pm 0,17$ и $11,61 \pm 0,32$, $p < 0,01$; $10,00 \pm 0,12$ и $10,50 \pm 0,11$, $p < 0,01$, соответственно).

Факторный дисперсионный анализ выявил значимое влияние возраста, профессионального стажа и уровня образования на ИКП в группах исследования, причем в основной группе имело значение и семейное положение обследованных (табл. 3).

Ранее установлено, что основными причинами нарушений КП при старении являются повышенная тормозимость следов побочными интерферирующими воздействиями и инертность следа, что указывает на изменения процессов корковой нейродинамики. Одинаковая выраженность изменений памяти, адресованной к зрительному,

Таблица 3

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на индекс кратковременной памяти у обследованных обеих групп

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	10,57 (4)	12,97 (4)	<0,05	<0,05
Возраст	21,97 (4)	19,94 (5)	<0,001	<0,01
Образование	10,69 (4)	18,39 (4)	<0,05	<0,01
Семейное положение	7,79 (2)	0,39 (2)	<0,05	>0,1
Число детей в семье	7,95 (5)	1,95 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	6,24 (4)	12,72 (8)	>0,1	>0,1
График работы	7,39 (4)	–	>0,1	–

слуховому и двигательному анализаторам, свидетельствует о модально-неспецифическом характере этих расстройств и о заинтересованности в механизмах нарушений памяти при старении глубоких отделов мозга (лимбикоретикулярных стволовых структур и, в первую очередь, гиппокампа), угнетение активирующих восходящих влияний которых ведет к снижению тонуса всех отделов мозговой коры. Считают, что гиппокамп и другие лимбические структуры (в частности, миндалевидный комплекс, перегородка) принимают существенное участие в создании на основе зрительных, слуховых, обонятельных и соматосенсорных сигналов кратковременной «пространственной карты», в консолидации кратковременных, «текущих» следов в долговременную память. К тому же, известна цепь: гиппокамп → свод → мамиллярное тело → переднее ядро таламуса → кора поясной извилины → пресубикулум → гиппокамп. Неравномерные изменения возбудимости структур лимбической системы и других областей мозга существенно изменяют ее функциональное состояние [10].

Таким образом, развивающиеся при старении морфологические и метаболические сдвиги приводят к существенному возрастному ослаблению функций структур лимбической системы, особенно гиппокампа, что способствует снижению пространственно-дискриминационной памяти, ухудшению КП, ослаблению процессов преобразования текущих сигналов в долговременную память.

Заключение

Проведенные исследования показали, что с возрастом и с увеличением профессионального стажа мнестические функции подвергаются количественным и качественным изменениям, которые выражаются в уменьшении объема запоминаемого материала, удлинении процесса запоминания и усилении тенденции к снижению его точности. При этом у обследованных в обеих группах в первую очередь ухудшалось непосредственное запоминание наиболее сложных логически-смысловых структур, а более простые и привычные оставались относительно сохранными.

Обнаружено, что объем оперативной памяти в группах исследования снижался раньше и более интенсивно, чем непосредственная память. Известно, что физиологически адекватным является сниже-

ние кратковременной памяти у мужчин 60 лет и старше, однако у водителей автотранспорта подобные явления проявились уже в 40–49 лет. Таким образом, снижение мнестических функций в основной группе наступало на 10–15 лет быстрее, чем у лиц, не работающих во вредных условиях труда. Статистически значимое снижение изученных показателей кратковременной памяти после 20 лет водительского стажа позволило выделить в основной когорте группу риска с явлениями ускоренного старения. Дальнейшее изучение психофизиологических маркеров преждевременного снижения умственной работоспособности в зависимости от категории выполняемых работ позволит осуществлять своевременную профилактику и коррекцию изменений умственной работоспособности в связи с возрастом и стажем адекватно подобранными геропротекторами.

Литература

1. Башкирёва А. С. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение II. Биологический возраст и физическая работоспособность // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 5. С. 92–102.
2. Башкирёва А. С. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России (аналитический обзор) // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 30–39.
3. Башкирёва А. С. Модель биологического возраста по показателям умственной работоспособности в оценке ускоренного старения водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 448–455.
4. Башкирёва А. С. Оценка ускоренного старения водителей автотранспорта на модели биологического возраста по показателям физической работоспособности // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 709–717.
5. Башкирёва А. С., Хавинсон В. Х. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение I. Биологический возраст и умственная работоспособность // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 3. С. 104–112.
6. Башкирёва А. С., Хавинсон В. Х. Профессиональный риск ускоренного старения у водителей грузового автотранспорта // Мед. труда и промышл. экология. 2007. № 11. С. 13–21.
7. Белозёрова Л. М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 143–149.
8. Маньковский Н. Б., Белоног Р. П., Литовченко С. В., Карабань И. Н. Высшая нервная деятельность и биоэлектрическая активность головного мозга. Л.: Наука, 1982. С. 383–399.
9. Навакатикян А. О., Крыжановская В. В. Возрастная работоспособность лиц умственного труда. Киев: Здоров'я, 1979.
10. Фролькис В. В. Старение мозга. Л.: Наука, 1991.

11. *Aging and Working capacity*. Reports of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series 835, Geneva, 1993. P. 74.

12. Cantor J., Engle R. W. Working-memory capacity as long-term memory activation: an individual-differences approach // J. exp. psychol. Learn. Mem. Cogn. 1993. Vol. 19(5). P. 1101–1114.

13. Hultsch D. F., Hertzog C., Dixon R. A. Age differences in memory: Resolving the inconsistencies // Canad. J. Psychol. 1987. Vol. 41. № 5. P. 193–208.

14. Rosch P. J. Stress and Memory Loss: Some Speculations and Solutions // Stress Med. 1997. Vol. 13. № 1. P. 1–7.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 329–335

A. S. Bashkireva^{1,2}, *Ye. Yu. Kachan*^{2,3}, *M. E. Kulapina*⁴

**PSYCHO PHYSIOLOGICAL MARKERS OF ACCELERATED AGING
AMONG THOSE WORKING WITH OCCUPATIONAL HAZARDS
Communication 1. Age-related changes in short-term memory**

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 Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,

³, Dynamo pr., St. Petersburg 197110; ⁴ «Kazan International Airport» OJSC, Laishevsky rayon, Kazan 420017, Republic of Tatarstan

Using comparative analysis of two occupational groups we assessed the significance of psycho physiological markers of short-term memory accelerated aging in order to reveal how the age-related changes and working process affect mental work capacity. We revealed peculiarities of systemic structure of functions which determine mental work capacity depending on the age and length of service in lorry drivers. It was proved that age and long driving experience affect mnemonic functions which show up quantitative and qualitative changes such as reduced volume of memorized information, longer time needed to memorize it, and tendency to diminished accuracy of memorization. We also proved that premature age-related changes of psycho physiological indices in drivers are the «risk indicators», while long driving experience is a real risk factor contributing to the acceleration of aging.

Key words: *mental work capacity, age-related changes, short-term memory, professional risk, accelerated aging, lorry-drivers, professional longevity*

А. С. Башкирёва^{1,2}, Е. Ю. Качан^{2,3}, М. Э. Кулапина⁴

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ. Сообщение II. Возрастные изменения функции внимания

¹ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: angel_darina@mail.ru;

² Научно-инновационный центр «Профессиональное долголетие», 199106 Санкт-Петербург, ул. Гаванская, 11/16–78; e-mail: ms.e.kachan@gmail.com; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁴ ОАО «Международный аэропорт Казань», 420017 Республика Татарстан, Казань, Лаишевский район

Дана оценка значимости психофизиологических маркеров ускоренного старения функции внимания на основе сравнительного анализа двух профессиональных групп для выявления степени влияния особенностей трудового процесса на состояние умственной работоспособности. Выявлены особенности системной организации функций, определяющих умственную работоспособность, в зависимости от возраста и профессионального стажа обследованных. Показано, что снижение мнестических функций у водителей грузового транспорта наступало на 10–15 лет быстрее, чем у других категорий работающих. Психофизиологические показатели, отражавшие состояние функции внимания, ухудшались не только с возрастом, но и по мере увеличения профессионального стажа. Показана необходимость дальнейшего изучения психофизиологических маркеров преждевременного снижения умственной работоспособности в зависимости от категории выполняемых работ для достижения профессионального долголетия.

Ключевые слова: умственная работоспособность, возрастные изменения, функция внимания, профессиональные риски, ускоренное старение, водители автотранспорта, профессиональное долголетие

Множественность проявлений процесса старения в различных органах и системах позволяет для их оценки использовать большой набор показателей. Ранее установленные требования к биомаркерам старения, основанные на наличии достоверной корреляционной взаимозависимости с календарным возрастом, сужают число информативных критериев преждевременного снижения умственной работоспособности [4, 6].

Одним из наиболее адекватных психофизиологических маркеров ускоренного старения умственной работоспособности являются показатели функ-

ции внимания в модели биологического возраста Л. М. Белозёровой [9, 10]. При этом внимание рассматривают как направленность и сосредоточенность психической деятельности, имеющие избирательный характер. Физиологической основой внимания является ориентировочный рефлекс, реакция предвидения [1, 12]. Сущность внимания состоит в том, что из многих каналов, по которым поступает информация, в одном происходят процессы усиления, а все другие находятся в заторможенном состоянии. Это создает необходимые условия для оптимального построения любого психического процесса. Возникновение стойких динамических очагов возбуждения в коре больших полушарий головного мозга лежит в основе сосредоточения внимания человека. Принято считать, что если человек умеет сосредоточить внимание на одном объекте и не отвлекаться, производительность труда будет большей. Известно, что длительный рабочий стресс и, как следствие, хроническое утомление ЦНС приводят к изменениям физической и умственной работоспособности, ограничивая функциональные возможности организма в процессе адаптации к требованиям конкретной профессии [2–7, 13, 15].

Вождение автомобиля, сопровождающееся высокой скоростью переработки информации и психоэмоциональным перенапряжением, а также воздействием физических и химических факторов производственной среды, можно отнести к одной из категорий работ, где наблюдается «эффект здорового рабочего» [3, 4, 6, 8]. Одной из стратегий профилактики преждевременного старения водителя, включающей предупреждение отсева из данной профессиональной когорты лиц со сниженными

функциональными резервами и адаптационным потенциалом, является своевременная оценка параметров физической и умственной работоспособности в соответствии с требованиями профессии. Это вполне отвечает одной из рекомендаций ВОЗ, согласно которой именно работоспособность должна быть критерием для найма и удерживания работников [2, 5, 7]. Это определяет целесообразность создания популяционных стандартов функционального состояния организма для каждой профессии.

Вместе с тем, многочисленные исследования, которые могли бы составить основу международной базы данных, в основном ориентированы на опросниковые и нозологические методы диагностики [14, 16–19]. Экспертное сообщество по проблемам здоровья пожилых считает, что для подобных исследований нужны более точные методы [13, 15]. Одним из распространенных в экспериментальной психологии методов исследования функции внимания для оценки умственной работоспособности является корректурная проба. Работу по корректурной методике физиологи трактуют как условный рефлекс, где условным раздражителем являются буквы или знаки, а ответная реакция на этот раздражитель — вычеркивание или подчеркивание определенных букв [11]. Выработка этого условного рефлекса осуществляется путем предварительной инструкции через вторую сигнальную систему. Корректурный метод оценки устойчивости внимания выдержал испытание более 80 лет и в настоящее время имеет широкое распространение [17–19].

Цель нашей работы — оценка значимости психофизиологических маркеров ускоренного старения функции внимания на основе сравнительного анализа двух профессиональных групп для выявления степени влияния особенностей трудового процесса на состояние умственной работоспособности.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 300 мужчин двух профессий — 150 водителей грузового транспорта (основная группа, средний возраст $43,3 \pm 0,9$ года) и 150 разнорабочих (контрольная группа, средний возраст $42,8 \pm 0,9$ года) ГУП ПЭО «Татэнерго». Группы обследованных подбирали методом копи-пары, идентификацию проводили по полу, календарному возрасту, профессиональному стажу и графику работы, уровню образования, семейному положению и числу детей. Изучаемые

группы были ранжированы по возрасту и стажу с десяти- и пятилетним интервалом, соответственно.

Состояние психической продуктивности участников исследования оценивали по модифицированной методике с дозированием во времени при помощи буквенных корректурных таблиц В.Я. Анфимова. Участникам тестирования предлагали выполнить задание, состоящее из двух этапов: I — просматривая ряды букв, вычеркнуть буквы «И», время выполнения — 2 мин; II — продолжить вычеркивание буквы «И», но подчеркивая сочетания «ИХ» и «СА», время выполнения — 2 мин.

Исходя из разной вероятности встречи букв в русском тексте и разной их информативной ценности, в качестве стимульного материала были выбраны их оптимальные сочетания (табл. 1).

Обработка результатов исследования включала определение следующих параметров: психической продуктивности (Q), индекса психической продуктивности (K), качественного показателя психической продуктивности — числа ошибок на 500 знаков (C_1) и качественного показателя выработки — числа ошибок на 200 знаков (C_2).

Психическую продуктивность рассчитывали по формуле:

$$Q = (a/10)^2 / (a/10 + b), \quad (1)$$

где a — число знаков, просмотренных за 4 мин; b — общее число ошибок за 4 мин.

Индекс психической продуктивности определяли по формуле:

$$K = a/a_1, \quad (2)$$

где a_1 — число знаков, просмотренных за первые 2 мин.

Число ошибок на 500 знаков рассчитывали по формуле (3):

$$C_1 = 500 \cdot b/a. \quad (3)$$

Таблица 1

Буквы «условного раздражения»

День недели	Положительные (первые 2 мин)	Отрицательные (вторые 2 мин)
Понедельник	И А	ИХ СА
Вторник	В К	ИВ ЕК
Среда	С А	ИС ИА
Четверг	Н Е	СН АЕ
Пятница	Х И	ВХ ЕИ
Суббота	И Е	ВИ КЕ

Число ошибок на 200 знаков определяли по формуле (4):

$$C_2 = 200 \cdot b/a. \quad (4)$$

Все вышеперечисленные параметры оценивали в условных единицах (усл. ед.).

Обработку результатов исследования проводили с использованием современных математических методов анализа полученных данных, реализованных в стандартных пакетах Microsoft Excel 2007, SPSS for Windows-10.0.5, Statistica for Windows (StatSoft, версия 7.11).

Результаты и обсуждение

Психическая продуктивность по результатам корректурных проб у лиц контрольной группы значительно превышала таковую в группе водителей автотранспорта и составила в среднем $81,96 \pm 2,13$ против $76,32 \pm 2,00$ ($\rho < 0,05$). Установлены расхождения между уровнями психической продуктивности у водителей и участников контрольной группы в каждой из возрастных категорий ($\rho < 0,001-0,05$). Однако, как видно из рис. 1, общую тенденцию к снижению показателя с возрастом наблюдали в обеих группах с той лишь разницей, что у водителей первый резкий спад психической продуктивности зарегистрирован уже в 40–49 лет (на $15,74 \pm 1,06$ усл. ед. по сравнению с предшествующей группой, $\rho < 0,001$), а второй — у 50–59-летних (на $24,64 \pm 0,06$ усл. ед. по сравнению с предшествующей группой, $\rho < 0,0001$). У лиц контрольной группы данный показатель достоверно снижался лишь в 50–59 лет (на $12,26 \pm 2,46$ усл. ед., $\rho < 0,05$), а затем — в шестом десятилетии (на $18,72 \pm 0,94$ усл. ед., $\rho < 0,01$). Полученные результаты подтвердили преждевременность воз-

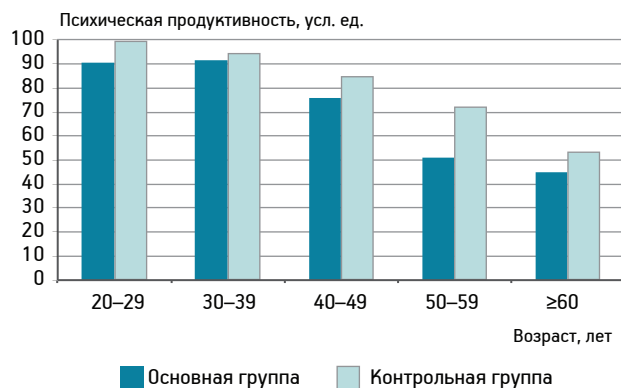


Рис. 1. Динамика психической продуктивности в зависимости от возраста у лиц основной и контрольной групп

растных изменений психической продуктивности у водителей, поскольку ранее установлено, что данный среднепопуляционный показатель увеличивается в третьем, стабилизируется в четвертом, пятом и начинает уменьшаться лишь в шестом и седьмом десятилетиях [9–11].

Изменения психической продуктивности в зависимости от профессионального стажа водителей по сравнению с контрольной группой представлены на рис. 2. В обеих группах уровень анализируемого показателя достоверно уменьшался после 20 лет профессионального стажа: с $85,44 \pm 3,43$ до $56,67 \pm 3,12$ у водителей ($\rho < 0,0001$) и с $91,53 \pm 6,26$ до $74,67 \pm 2,68$ у лиц контрольной группы ($\rho < 0,05$), причем различия, выявленные между основной и контрольной группами, также достоверны ($\rho < 0,001$).

Применение однофакторного дисперсионного анализа позволило оценить влияние возраста, профессионального стажа и других социально-демографических характеристик на психическую продуктивность участников исследования. Результаты показали, что, помимо стажа работы, возраста и уровня образования, имеет значение и конкретное производственное подразделение (цех, автоколонна), а также тип автотранспорта (табл. 2).

Индекс психической продуктивности у водителей грузового автотранспорта составил в среднем $1,82 \pm 0,03$, что достоверно ниже среднего значения данного показателя в контрольной группе на $0,11 \pm 0,03$, $\rho < 0,05$. Анализ возрастных изменений данного показателя выявил статистически значимое увеличение его уровня у водителей 50–59 лет (на $0,21 \pm 0,04$ по сравнению с предыдущей группой, $\rho < 0,05$) и у лиц контрольной группы аналогичного возраста (на $0,16 \pm 0,04$, $\rho < 0,05$, соответственно).



Рис. 2. Изменения психической продуктивности в зависимости от профессионального стажа у лиц основной и контрольной групп

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на психическую продуктивность у водителей автотранспорта и лиц контрольной группы

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	50,67 (4)	16,62 (4)	<0,0001	<0,01
Возраст	70,81 (4)	39,01 (5)	<0,0001	<0,00001
Образование	43,35 (4)	26,07 (4)	<0,0001	<0,0001
Семейное положение	5,53 (2)	4,30 (2)	>0,05	>0,1
Число детей в семье	6,30 (5)	4,02 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	12,79 (4)	17,55 (8)	<0,05	<0,05
График работы	3,01 (4)	–	>0,1	–

Между остальными возрастными категориями в основной и контрольной группах существенных различий не выявлено. Однако в шестом десятилетии у водителей индекс продуктивности достоверно снижался (с $1,96 \pm 0,09$ до $1,81 \pm 0,12$, $p < 0,05$), у лиц контрольной группы, наоборот, увеличивался (рис. 3). Волнообразное изменение индекса продуктивности и повышение его уровня в пятом и шестом десятилетии у лиц контрольной группы указывает на формирование адаптационных механизмов, истощающихся у водителей после 60 лет.

Существенных расхождений в уровне анализируемого показателя в связи с увеличением профессионального стажа не было обнаружено ни у водителей, ни у лиц контрольной группы (рис. 4). Факторный дисперсионный анализ также не выявил зависимости индекса психической продуктивности от возраста и трудового стажа участников основной и контрольной групп. Вместе с тем, установлено, что на данный показатель у лиц контроль-

ной группы оказывал влияние уровень образования (табл. 3).

Расхождения в среднем уровне первого качественного показателя психической продуктивности — числа ошибок на 500 просмотренных знаков — в основной и контрольной группах были незначительны: $7,91 \pm 0,69$ и $6,71 \pm 0,51$, соответственно, $p > 0,1$. Возрастная динамика данного показателя у водителей характеризовалась плавным последовательным увеличением (рис. 5). У лиц контрольной группы число ошибок на 500 знаков сохранялось на одном уровне до четвертого десятилетия, затем достоверно выросло с $4,55 \pm 0,76$ до $7,48 \pm 0,94$ ($p < 0,05$). Следующее статистически значимое повышение отмечено после 60 лет (на $2,56 \pm 0,80$ усл. ед. по сравнению с предшествующей группой, $p < 0,05$). Расхождения в возрастных уровнях анализируемого показателя между основной и контрольной группой наблюдали в градации 50–59 лет ($11,80 \pm 1,94$ и $7,21 \pm 1,0$ усл. ед., соответственно, $p < 0,05$), 60 лет и более ($14,01 \pm 1,46$

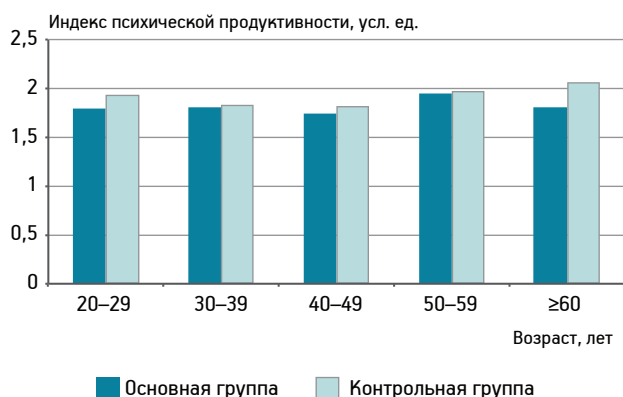


Рис. 3. Динамика возрастных сдвигов индекса психической продуктивности у лиц основной и контрольной групп

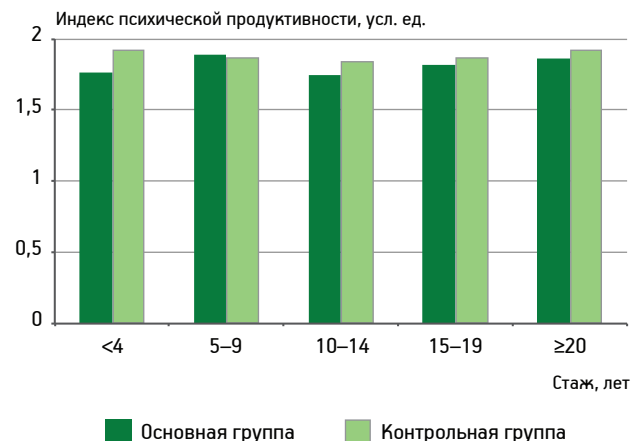


Рис. 4. Изменения индекса психической продуктивности в зависимости от профессионального стажа у лиц основной и контрольной групп

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на индекс психической продуктивности у водителей автотранспорта и лиц контрольной группы

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости <i>p</i>	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	3,36 (4)	1,09 (4)	>0,1	>0,1
Возраст	6,47 (4)	8,98 (5)	>0,1	>0,1
Образование	4,49 (4)	9,97 (4)	>0,1	<0,05
Семейное положение	0,71 (2)	0,38 (2)	>0,1	>0,1
Число детей в семье	0,47 (5)	5,72 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	2,66 (4)	6,00 (8)	>0,1	>0,1
График работы	3,47 (4)	–	>0,1	–

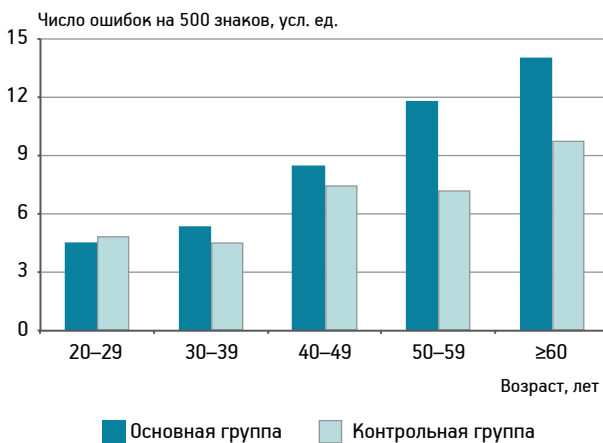


Рис. 5. Возрастные изменения числа ошибок на 500 знаков у лиц основной и контрольной групп

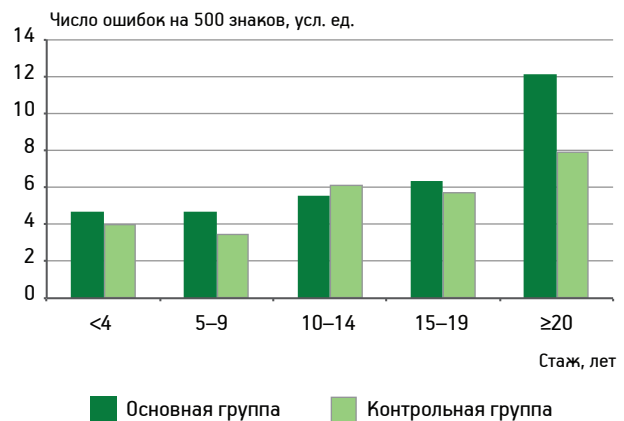


Рис. 6. Изменения числа ошибок на 500 знаков в зависимости от профессионального стажа у лиц основной и контрольной групп

и $9,77 \pm 1,12$ усл. ед., соответственно, $p < 0,05$). Достоверных изменений первого качественного показателя психической продуктивности с увеличением профессионального стажа у лиц контрольной группы не обнаружено (рис. 6). В основной группе данный показатель резко возрастал у водителей, проработавших 20 лет и более (с $6,33 \pm 1,06$ до $12,15 \pm 1,57$ усл. ед., $p < 0,01$, по сравнению с предшествующей группой). В этой же градации по стажу число ошибок на 500 знаков у водителей было значительно выше по сравнению с показателем у лиц контрольной группы ($12,15 \pm 1,57$ и $7,92 \pm 0,77$ усл. ед., соответственно, $p < 0,01$).

Результаты факторного дисперсионного анализа свидетельствовали о том, что, помимо возраста и профессионального стажа, на первый качественный показатель психической продуктивности оказывал влияние уровень образования работников (табл. 4).

Второй качественный показатель психической продуктивности вырабатывания — число ошибок на 200 знаков — в основной группе составил в среднем $3,16 \pm 0,28$ усл. ед., статистически значимых различий с контрольной группой не обнаружено. Анализ возрастных сдвигов выявил заметное последовательное увеличение данного показателя у водительского контингента (от $1,80 \pm 0,21$ усл. ед. в 20–29 лет до $5,60 \pm 0,98$ усл. ед. в 60 лет и старше). В контрольной группе анализируемый показатель существенно не изменялся до возрастной градации 40–49 лет и, после незначительного достоверного повышения (с $1,82 \pm 0,30$ до $2,99 \pm 0,38$ усл. ед., $p < 0,05$), сохранялся на достигнутом уровне (рис. 7). Статистически достоверное превышение числа ошибок на 200 знаков у водителей по сравнению с контрольной группой зарегистрировано в 50–59 лет ($4,72 \pm 0,78$ и $2,88 \pm 0,40$ усл. ед., соответственно, $p < 0,05$).

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на число ошибок на 500 знаков у водителей автотранспорта и лиц контрольной группы

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	26,21 (4)	14,65 (4)	<0,0001	<0,01
Возраст	25,51 (4)	14,81 (5)	<0,0001	<0,05
Образование	18,56 (4)	13,63 (4)	<0,001	<0,01
Семейное положение	2,90 (2)	1,85 (2)	>0,1	>0,1
Число детей в семье	5,70 (5)	3,05 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	5,65 (4)	6,16 (8)	>0,1	>0,1
График работы	5,04 (4)	–	>0,1	–

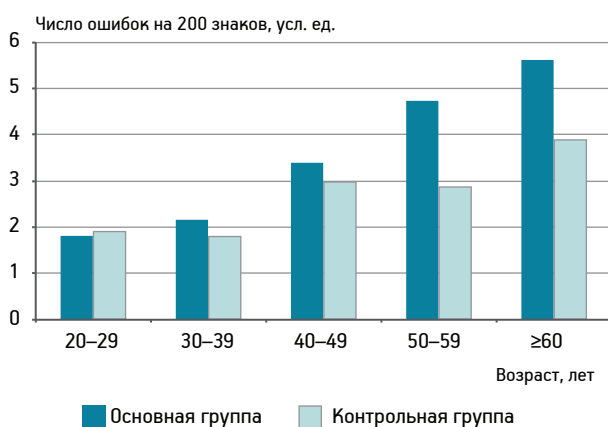


Рис. 7. Динамика возрастных сдвигов качественного показателя психической продуктивности вырабатывания у лиц основной и контрольной групп

Изменения качественного показателя психической продуктивности вырабатывания в зависимости от профессионального стажа водителей и участников контрольной группы представлены на рис. 8. У лиц контрольной группы достоверных расхождений данного показателя в разных категориях по стажу не обнаружено. В основной группе число ошибок на 200 знаков резко увеличивалось у водителей со стажем 20 лет и более ($c 2,53 \pm 0,43$ до $4,86 \pm 0,63$ усл. ед. по сравнению с предшествующей категорией, $p < 0,01$) и достоверно превышало данный показатель в аналогичной группе у лиц контрольной группы на $1,69 \pm 0,32$ ($p < 0,01$). Применение факторного дисперсионного анализа (табл. 5) позволило выявить значимое влияние возраста, профессионального стажа и уровня образования на число ошибок на 200 знаков в обеих группах.

Сравнительный анализ полученных результатов с исследованиями, проведенными ранее, по-

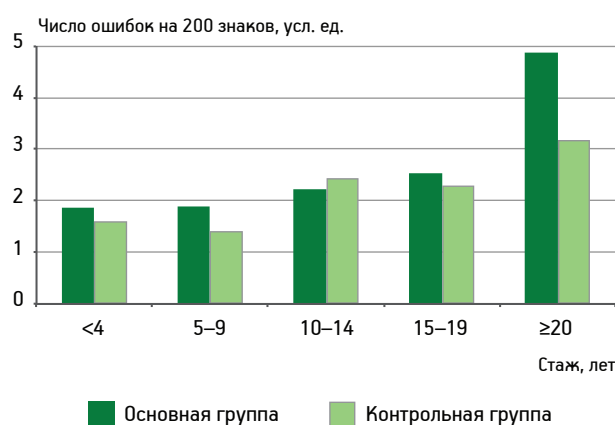


Рис. 8. Изменения числа ошибок на 200 знаков в зависимости от профессионального стажа у лиц основной и контрольной групп

казал, что качественные показатели психической продуктивности в обеих группах ухудшаются гораздо быстрее обычного: вместо седьмого десятилетия — в четвертом у лиц контрольной группы и сразу после 30 лет — у водителей автотранспорта [2, 4, 6, 7]. Однако двухуровневое постоянство данных показателей у лиц контрольной группы и последовательное их повышение у водителей указывает на существование стабильных адаптационных механизмов в первой группе и отсутствие таковых во второй.

Известно, что с возрастом гетерохронно страдают как возбудительный, так и тормозной процессы [1, 12, 18, 19]. Поэтому понятно отсутствие однонаправленности в изменении группы показателей психической продуктивности по данным корректурных проб. Вместе с тем, приведенные результаты дают основание считать, что именно психическая продуктивность, а не ее индекс или качественные показатели, является тем критери-

Влияние профессионального стажа и социально-демографических характеристик на число ошибок на 200 знаков у водителей автотранспорта и лиц контрольной группы

Характеристика	Критерий Н (число степеней свободы)		Уровень значимости p	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Стаж	26,21 (4)	14,65 (4)	<0,0001	<0,01
Возраст	25,51 (4)	14,81 (5)	<0,0001	<0,05
Образование	18,56 (4)	13,63 (4)	<0,001	<0,01
Семейное положение	2,90 (2)	1,85 (2)	>0,1	>0,1
Число детей в семье	5,70 (5)	3,05 (4)	>0,1	>0,1
Конкретное место работы (цех, автоколонна)	5,65 (4)	6,16 (8)	>0,1	>0,1
График работы	5,04 (4)	–	>0,1	–

ем, который не только позволяет характеризовать количество и качество выполнения тестовых корректурных таблиц, но и наиболее адекватно интерпретировать полученные результаты.

Факторный дисперсионный анализ показал, что изученные психофизиологические показатели, отражающие состояние функции внимания, ухудшались не только с возрастом, но и с увеличением профессионального стажа, причем значимость влияния длительности работы водителем достоверно выше при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,001 - 0,05$).

Закключение

Изучение возрастно-стажевой динамики психофизиологических маркеров ускоренного старения функции внимания, с одной стороны, подтвердило гетерохронность процессов старения, с другой — позволило охарактеризовать их гетерокинетичность в каждой из обследованных групп. Снижение количества и качества психической продуктивности водителей обнаруживали еще в возрастной категории 40–49 лет, тогда как у лиц контрольной группы подобные изменения более физиологичны и появляются только в последующих возрастных градациях.

Установлено, что снижение мнестических функций в основной группе наступало на 10–15 лет быстрее, чем у других категорий работающих. Дальнейшее изучение психофизиологических маркеров преждевременного снижения умственной работоспособности в зависимости от категории выполняемых работ позволит осуществлять своевременную профилактику и коррекцию явлений ускоренного старения адекватно подобранными геропротекторами.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
2. Башкирёва А. С. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение II. Биологический возраст и физическая работоспособность // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 5. С. 92–102.
3. Башкирёва А. С. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 30–39.
4. Башкирёва А. С. Модель биологического возраста по показателям умственной работоспособности в оценке ускоренного старения водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 448–455.
5. Башкирёва А. С. Оценка ускоренного старения водителей автотранспорта на модели биологического возраста по показателям физической работоспособности // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 709–717.
6. Башкирёва А.С., Хавинсон В.Х. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение I. Биологический возраст и умственная работоспособность // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 3. С. 104–112.
7. Башкирёва А.С., Хавинсон В.Х. Профессиональный риск ускоренного старения у водителей грузового автотранспорта // Мед. труда и промыш. экология. 2007. № 11. С. 13–21.
8. Башкирёва А.С., Артамонова В.Г., Хавинсон В.Х. Продуктивное старение или «эффект здорового рабочего»? Ретроспективный анализ заболеваемости водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 539–547.
9. Белозёрова Л.М. Комплексный метод определения биологического возраста по работоспособности // Проблемы старения и долголетия. 1992. Т. 2. № 3. С. 318–322.
10. Белозёрова Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 143–149.
11. Навакатилян А.О., Крыжановская В.В. Возрастная работоспособность лиц умственного труда. Киев: Здоров'я, 1979.
12. Павлов И.П. Об ослаблении тормозного процесса в коре при старении // В сб.: Павловские среды (полн. собр. тр.). М., 1949. Т. 1. С. 103–105.
13. Cremer R. Assessment of work capacity of disabled workers // In: Goedhard W.J.A., ed. Aging and work 3. The Hague, Pasmans, 1996. P.103–111.
14. Dieck M. Cross-national research and international comparative research in gerontology: a preliminary study. Berlin, Deutsches Zentrum fur Altersfragen, 1984.

15. *Durinck J.R.* The study of health and aging in relation to work // In: Goedhard W.J.A., ed. *Aging and work 3*. The Hague, Pasmans, 1996. P. 37–49.

16. *Jaceneicz M.M., Hartley A.A.* Age differences in the speed of cognitive operations: resolution of inconsistent findings // *J. Geront.* 1987. Vol. 42. № 1. P. 86–88.

17. *Laursen P.* A computer-aided technique for testing cognitive functions // *Acta Neurol. Scand.* 1990. Vol. 82 (Suppl. № 131). P. 108.

18. *Posner M.I., Boies S.J.* Components of attention // *Psychol. Rev.* 1971. Vol. 78. P. 391–408.

19. *Pratt M., Norris J.* The social psychology of aging. A cognitive perspective. Blackwell, Oxford, 1994.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 336–343

A.S. Bashkireva^{1,2}, Ye. Yu. Kachan^{2,3}, M.E. Kulapina⁴

**PSYCHO PHYSIOLOGICAL MARKERS OF ACCELERATED AGING
AMONG THOSE WORKING WITH OCCUPATIONAL HAZARDS.
Communication II. Age-related changes in the function of attention**

¹G.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; ²Research and Innovation Center «Professional Longevity», 11/16–78, Gavanskaya ul., St. Petersburg 199106; e-mail: angel_darina@mail.ru; ³Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., Saint Petersburg 197110; ⁴«Kazan International Airport» OJSC, Laishevsky rayon, Kazan 420017, Republic of Tatarstan

We assessed the significance of psycho physiological markers of accelerated aging of the function of attention using comparative analysis of two occupational groups in order to reveal how the working process affects mental work capacity. We revealed peculiarities of systemic structure of functions which determine mental work capacity depending on the age and length of service in lorry drivers. It was proved that decrease in the mnemonic functions of lorry-drivers takes place 10–15 years earlier compared to the control group. Psycho physiological indices, reflecting the functioning of attention, decreased not only with aging but also with longer driving experience. Our results show that it is necessary to conduct further studies of psycho physiological markers of age-related decrease in short-term memory depending on the activities at work in order to prevent accelerated aging and achieve professional longevity.

Key words: *mental work capacity, age-related changes, function of attention, professional risk, accelerated aging, lorry-drivers, professional longevity*

М. Ф. Баллюзек, М. В. Машкова, Б. П. Степанов

КАХЕКСИЯ — КОМБИНИРОВАННЫЙ, УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ПОТЕРИ МАССЫ ТЕЛА В СТАРОСТИ

Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72; e-mail: marina.ballyzek@mail.ru

В условиях лавинообразного постарения населения важно помнить о возможности возникновения у людей преклонного возраста патологических состояний, одним из основных признаков которых является потеря массы тела (кахексия, анорексия, саркопения, синдром гиперметаболизма/гиперкатаболизма и другие). Эти процессы взаимосвязаны и взаимозависимы особенно в старческом возрасте, и даже современная медицинская литература четко не обозначает границы рассматриваемых синдромов. Так, кахексия — это комбинированный метаболический синдром, сопровождающийся потерей мышечной, но не всегда жировой массы тела, является следствием тяжелого хронического системного воспаления, что особенно присуще старикам, часто сопровождается анорексией и также может быть составной частью другого «синдрома старости» — саркопении. Саркопения — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры в результате длительного процесса с очень сложным механизмом развития, характеризуется прогрессирующим и генерализованным снижением скелетной мышечной массы, ее силы и риском развития таких осложнений, как нарушение подвижности. Между тем, чем раньше клиницист заподозрит начало развития синдрома кахексии и/или другого состояния, сопровождающегося патологическим похудением, тем эффективнее окажутся попытки коррекции возможными средствами. Это, соответственно, будет способствовать улучшению прогноза и продлению качественной жизни пациента.

Ключевые слова: кахексия, анорексия, саркопения, синдромы потери массы тела в старости

В последнее десятилетие меняются представления о таком достаточно распространенном синдроме, как кахексия. Известно, что этот патологический процесс сопровождает течение многих хронических заболеваний, а также процессы возрастной инволюции. Определение синдрома кахексии (СК) — «терминальное состояние, осложняющее ряд заболеваний и часто приводящее к гибели больного» [8] — заменено на «комбинированный метаболический синдром, сопровождающийся по-

терей мышечной, но не всегда жировой массы, который приводит к ухудшению течения заболевания, снижению эффективности специфической терапии и повышению смертности» [25]. Из этого может следовать, что особенно в начале развития синдрома его основной наглядный клинический признак — похудение — может практически не проявляться. СК характеризуется потерей безжировой массы тела, преимущественно на клеточном уровне (потеря массы собственно клеткой), но особенно в начале процесса, либо не сопровождается снижением массы тела, либо оно невелико. Как уже упомянуто, СК может сопровождать течение многих заболеваний: ХОБЛ, СПИДа, ревматоидного артрита, сердечной недостаточности, конечно же, онкологических заболеваний, а также являться одним из проявлений «старческой кахексии» [38].

Часто кахексию рассматривают в сочетании с анорексией (утрата чувства голода, голодание), употребляя термин «синдром кахексии — анорексии» (СКА). Собственно анорексия — это уменьшение потребления пищи по причине нарушений центральной регуляции аппетита, что приводит к его снижению или даже полному отсутствию. Присоединяясь к СК, анорексия значительно усугубляет его течение.

К развитию голодания может приводить несколько состояний:

- синдром мальабсорбции/мальдигестии;
- хронические и рецидивирующие заболевания, вызывающие выработку провоспалительных агентов, стимулирующих катаболизм (лихорадка, инфекции, онкологические заболевания);
- заболевания, связанные с выраженной потерей белка (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия и др.);
- расстройства эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз);

- психонейроэндокринные расстройства (*aporexia nervosa*);
- состояния, требующие повышенной нутритивной поддержки (беременность, лактация, послеоперационный период и др.) [6].

Как уже отмечено выше, одной из причин формирования СКА является нарушение абсорбции при патологии тонкой кишки, или так называемый синдром мальабсорбции. В основе развития данного состояния лежит несколько факторов: морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, изменение ферментных систем, кишечный дисбактериоз, нарушение двигательной функции кишечника и работы специфических транспортных механизмов. Различают первичный синдром мальабсорбции, который развивается при наследственных изменениях строения слизистой оболочки тонкой кишки и ферментопатиях, обусловленных генетическими изменениями. Вторичный синдром недостаточности всасывания возникает в связи с приобретенными изменениями структуры слизистой оболочки на фоне собственно заболеваний тонкой кишки или при вовлечении ее в патологический процесс при других болезнях органов брюшной полости. К вторичным причинам относятся хронический энтерит, болезнь Крона, болезнь Уиппла, опухоли тонкой кишки, а также обширная ее резекция. В основе патогенеза данного синдрома лежит укорочение и уплощение ворсин и крипт, уменьшение числа микроворсинок, разрастание фиброзной ткани в стенке кишки, нарушение крово- и лимфообращения, что приводит к нарушению процессов кишечного всасывания, а следовательно, недостаточному поступлению продуктов гидролиза белков, жиров, углеводов, минеральных солей и витаминов [10].

Снижение массы тела при СКА необходимо дифференцировать и с другими состояниями, сопровождающимися похудением. Данные о наиболее частых состояниях и их причины, приводящие к потере массы тела, представлены в *табл. 1*. Так, например, снижение массы тела в результате алиментарного голодания происходит вследствие малокалорийного питания, что приводит к потере преимущественно жировой, но не мышечной ткани [41]. Также забывают о синдроме дегидратации, к которому особенно предрасположены пациенты преклонного возраста, как еще об одном факторе, приводящем к снижению общей массы тела [41]. Известно, что по мере старения люди становятся более подверженными обезвоживанию. Это происходит по нескольким причинам. Во-первых, с

возрастом уменьшается способность организма удерживать воду. Во-вторых, пожилые люди хуже адаптируются к высокой температуре окружающей среды. В-третьих, у пожилых людей чувство жажды немного притупляется. И, наконец, старики могут терять воду в силу ятрогений (например, прием мочегонных препаратов). Если при дифференциальной диагностике СК акцентировать внимание на возраст-ассоциированных синдромах, то основным патологическим состоянием, безусловно, окажется саркопения.

По данным Американского центра контроля заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [35]. По определению European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), 2009 [23], саркопения — это синдром, который характеризуется прогрессирующим и генерализованным снижением скелетной мышечной массы, ее силы и риском развития таких осложнений, как нарушение подвижности, снижение качества жизни и смерть. При саркопении потеря массы тела происходит вследствие возрастного атрофического дегенеративного изменения скелетной мускулатуры в результате длительного процесса с очень сложным механизмом развития [42]. Возрастная потеря скелетной мускулатуры начинается достаточно рано и продолжается до конца жизни, при этом выделены три стадии: от пресаркопении, когда снижена мышечная масса без снижения ее силы и функции, до II и III стадии с постепенным угасанием всех функций. С 20 до 80 лет происходит уменьшение мышечной массы примерно на 30% за счет уменьшения размера мышечных волокон и их количества. На сегодняшний момент нет данных о селективной потере определенных типов мышечных волокон. Факторы, которые влияют на развитие саркопении, включают снижение физической активности, уменьшение концентрации андрогенов, нарушения питания (недостаток белков и витамина D), инсулиновая резистентность и ряд других [23].

Выделяют первичную и вторичную формы саркопении. Считается, что первичная форма — «болезнь старости», развивается, соответственно, с возрастом при отсутствии влияния различных вторичных факторов на дегенерацию скелетной мышечной ткани. Вторичная форма — это следствие воздействия одного или нескольких факторов, которые оказывают влияние на состояние мышечной ткани (например, саркопения на фоне сниженной

Основные причины потери массы тела

Синдром	Определение	Причины
Кахексия	Комбинированный метаболический синдром, сопровождающийся потерей мышечной, но не всегда жировой массы	Хроническое системное воспаление, вызывающее такие процессы, как повышение белков острой фазы, провоспалительных цитокинов, липолиз, катаболизм белков мышечной ткани при тяжелых хронических заболеваниях, в первую очередь онкологических и при старческом маразме
Анорексия	Уменьшение потребления пищи по причине нарушений центральной регуляции аппетита	Первичная — утрата чувства голода при гормональной дисфункции, неврологической патологии, злокачественных опухолях. Вторичная — прием анорексигенных, психотропных препаратов
Саркопения	Возрастное прогрессивное, генерализованное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к прогрессивной потере мышечной массы и силы	Первичная — «болезнь старости» — возрастная дегенерация скелетных мышц. Вторичная — воздействие одного или нескольких факторов (сниженная физическая активность, недостаток питания на фоне возрастных заболеваний)
Мальабсорбция / мальдигестия	Недостаточность всасывательной функции кишечника — пристеночного пищеварения / недостаточность пищеварительной функции ЖКТ	Первичная — генетически обусловленная энзимопатия. Вторичная — кишечные инфекции, отравления, алиментарные нарушения, аллергия, прогрессирующее истощение по другим причинам (см. данную табл.)
Дегидратация	Патологическое состояние организма, вызванное уменьшением в нём количества воды ниже физиологической нормы. Болезненные расстройства наступают при потере 10 % от общего количества воды в организме.	Нарушение питьевого режима, диарея, многократная рвота, лихорадка, интенсивное потоотделение при нагрузках, усиленное выделение мочи при заболеваниях (сахарный, несакхарный диабет)
Гиперметаболизм / гиперкатаболизм (аутоканнибализм)	Сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам — основной компонент формирования полиорганной дисфункции	Суммарный метаболический ответ организма на острую генерализованную воспалительную реакцию при острой кровопотере, сепсисе, политравме, ишемии, тяжелом воспалительном процессе (острый панкреатит) и др.
Алиментарное голодание	Уменьшение потребления пищи за счет малокалорийного питания, приводящее к потере жировой, но не мышечной массы. В крайних случаях — алиментарная дистрофия («блокадная болезнь»), алиментарный маразм	Недостаточное поступление в организм и всасывание питательных веществ, не соответствующее энергетическим затратам организма, обусловленное экзогенными, а затем и эндогенными причинами

физической активности, связанная с питанием или с сопутствующей патологией и др.). У большинства лиц пожилого и старческого возраста природа саркопии мультифакториальная [42]. В настоящее время в патогенезе этого состояния обсуждается роль функциональной денервации нейромышечных синапсов, что ведет к развитию слабости и потере мышечной массы [11]. Сравнение механизмов потери мышечной массы за счет изменения метаболических процессов в организме при кахексии и саркопии представлено в табл. 2.

Как мы можем видеть из приведенных сведений, этиологические факторы и патогенетические механизмы потери массы тела часто взаимосвязаны и взаимозависимы. Это особенно прослежива-

ется в процессе возрастной инволюции и, соответственно, при развитии полиморбидности.

Если вернуться к рассмотрению СК, то сегодня патофизиологические механизмы, приводящие к его возникновению, остаются до конца неясными и, в зависимости от основных причин, его вызвавших, могут иметь свои особенности.

Учитывая высокую частоту возникновения СК, его отрицательное влияние на прогноз и качество жизни, возникает необходимость в детальном изучении существующих патогенетических теорий развития данного состояния. В настоящее время главным механизмом в развитии СК признано наличие хронического системного воспаления, которое может вызывать такие процессы, как повышение белков острой фазы и провоспалительных

Механизмы потери мышечной массы при кахексии и саркопении

Метаболический процесс	Кахексия	Саркопения
Синтез мышечного белка	Повышен	Повышен
Деградация мышечного белка	Повышена	Без изменений
Мышечная масса, сила и функция	Снижены	Снижены
Жировая масса	Снижена	Повышена
Скорость обмена веществ и общий расход энергии	Повышены	Снижены
Воспаление	Повышено	Без изменений
Инсулиновая резистентность	Повышена	Повышена

цитокинов, липолиз, катаболизм белков мышечной ткани. Именно системное воспаление, вызванное клеточным повреждением и активацией различных звеньев иммунной системы, является пусковым моментом в развитии воспалительного ответа и последующей повышенной выработки цитокинов, снижении массы тела, анемии и других проявлений СК [27].

Считается, что цитокины вырабатываются как иммунными, так и эндотелиальными клетками и представляют собой биологически активные вещества пептидной природы, которые отвечают не только за регуляцию процессов воспаления, но и многих других — гемопоэза, иммунного ответа, ангиогенеза, эмбриогенеза, хемотаксиса, апоптоза [27]. Именно чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1*, *IL-2*, *ИФН- γ* , *TNF- α* , признана наиболее частой причиной возникновения СК. Процесс этот выглядит так: активация цитокинов приводит к подавлению фактора транскрипции, отвечающего за образование мышечной ткани, а *TNF- α* и *ИФН- γ* являются специфическими агентами, стимулирующими протеолиз тяжелых цепей миозина. Кроме того, цитокины запускают убиквитинзависимую систему протеолиза, которая играет главную роль в развитии заболеваний, сопровождающихся процессами гиперметаболизма—гиперкатаболизма [19, 40]. Они также стимулируют высвобождение из надпочечников катехоламинов, активирующих метаболические процессы, что вызывает липолиз и β -окисление. Все это приводит к возникновению отрицательного энергетического баланса в организме и снижению массы тела [27]. Кроме того, возникновение болезней «поведения», основными симптомами которых являются вялость, недомогание, сонливость, также относится к цитокин-опосредованным эффектам, влияющим на работу центральной и периферической нервной системы, усугубляющим течение СК [41]. Так или иначе,

все перечисленные гомеостатические нарушения наиболее активно будут проявляться у стариков, так как собственно присущи процессам старения организма.

В развитии кахексии обсуждается роль и других медиаторов, также связанных с возрастом. Так, известно, что концентрация тестостерона снижается как в процессе старения, так и при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся возникновением СК. Функция тестостерона, помимо прочего, заключается и в стимуляции миообластов, а также выработке специфических агентов, способствующих синтезу белка и эффективному восстановлению поврежденной мышечной ткани. Этот гормон также подавляет высвобождение макрофагов и, тем самым, выработку противовоспалительных цитокинов, а именно, *IL-10*. Снижение концентрации тестостерона повышает количество лептина — «гормона анорексии», продуцируемого адипоцитами [48].

Обсуждается и роль инсулиноподобного фактора роста 1 (*ИФР-1*), который является чувствительным к приему пищи: его концентрация резко повышается при вынужденном «ночном» голодании, однако повторный прием пищи быстро возвращает ее к исходным значениям. *ИФР-1* влияет на стимуляцию синтеза мышечного белка, а следовательно, на мышечную массу и силу. При голодании зафиксировано снижение концентрации *ИФР-1*, что может свидетельствовать о его участии в развитии СК [49].

Изучается эффект миостатина в процессах снижения массы тела. Этот специфический гормон, продуцируемый мышцами, подавляет рост и дифференциацию мышечной ткани, ингибируя пролиферацию миообластов. Показано, что генетические делеции, затрагивающие выработку миостатина, приводят к мышечной гипертрофии у коров и мышей [36].

В развитии СК играют роль и гормоны, продуцируемые надпочечниками. Так, повышенная выработка глюкокортикостероидов может способствовать активации протеолиза и ухудшению синтеза белка [41].

Таким образом, СК — это универсальный синдром [2], являет собой, по сути, системную воспалительную реакцию, развивающуюся и прогрессирующую на основе гомеостатических нарушений при разнообразных тяжелых патологических процессах, а также при старении и, особенно, при их сочетании. Существует несколько факторов, ответственных за развитие СК у лиц старшей возрастной группы. Доказано, что процесс старения связан с повышением концентрации *TNF- α* , *IL-6* и *IL-1* и, таким образом, приводит к запуску системного воспалительного ответа. Вырабатываемые при этом острофазовые белки, такие как С-РБ и амилоид А, активируют в дальнейшем целый каскад воспалительных реакций [45]. Отмечено также, что гиперсекреция катехоламинов и гипосекреция половых гормонов в старости приводят к повышению уровня *IL-6* [45].

Цитокины также играют роль в развитии возраст-ассоциированных патологий, часто возникающих у пожилых и стариков, таких как атеросклероз, сердечная недостаточность, саркопения, остеопороз, старческий системный амилоидоз, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Однако до конца не доказано, связано ли повышение концентрации провоспалительных факторов собственно с процессом старения или непосредственно с имеющимся заболеванием. Другие проявления физиологического старения, например уменьшение моторики ЖКТ, также могут привести к снижению массы тела. Кроме того, важно помнить и о возможности развития в старости так называемой психологической анорексии, повышающей риск развития кахексии и являющейся одним из общих проявлений «старческого маразма». Дополнительные факторы, такие как дисгевзия — синдром извращения вкуса, орогингивальные заболевания, хронический болевой синдром, социальная изоляция, депрессия, закономерно увеличивают частоту возникновения СК в старческом возрасте [17].

Поскольку известно, что возникающее снижение массы тела у стариков, в том числе и за счет развития СК, является предиктором повышения заболеваемости и смертности, становится очевидным необходимость раннего выявления причин этого состояния и его правильной коррекции.

Мы также можем предполагать, что увеличивать риски возникновения СК, особенно у геронтологических больных, может и их полиморбидный статус, так как многие хронические заболевания, как причина СКА, также являются возраст-ассоциированными.

Высокая распространенность «сердечной кахексии» в популяции больных с ХСН была доказана исследованием ELITE-II [43]. Очевидно, что ХСН — это ассоциированное с возрастом состояние — может быть как первопричиной развития СК, так и накладываться на «старческую кахексию».

Показано, что сердечная кахексия выявляется у 12,6 %, а та или иная степень недостаточности питания — у 85 % пациентов с ХСН. К сожалению, работ последнего десятилетия, посвященных изучению причин и механизмов развития СК при ХСН, особенно с учетом возрастных факторов, методов ее раннего выявления, а главное — коррекции, недостаточно. Однако доказано, что прогрессирование сердечной недостаточности приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, и особенно *TNF- α* [22]. Но в клинической практике врач, как правило, лишь наглядно оценивает возникновение у пациента СК при ХСН, и именно тогда становится понятно, что заболевание вступило в терминальную фазу. При этом какие-либо превентивные и лечебные меры, направленные на снижение выраженности именно СК при ХСН, часто не применяют. Тем не менее, известно, что появление признаков «сердечной кахексии» сразу резко ухудшает прогноз ХСН [3, 12], а смертность пациентов с верифицированной сердечной кахексией за 18 мес достигает 50 % [14].

Однако в настоящее время становится ясно, что такие симптомы ХСН, как одышка, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, если они при этом сопровождаются потерей мышечной массы у пожилых и стариков, могут усугубляться наличием не кахексии, а саркопении [53]. При этом данные симптомы принимаются врачом за более высокий функциональный класс ХСН, и пациенту проводят неоправданно интенсивное лечение. Поэтому у всех больных с ХСН геронтологической группы с признаками потери массы тела следует проводить дифференциальный диагноз, в первую очередь между СК и саркопенией, что будет отражаться на выборе тактики ведения пациента.

Безусловно, СК чаще всего рассматривают в связи с онкологической патологией, развитие ко-

торой также возраст-ассоциированно. При этом принято считать, что кахексия сопровождается терминальные стадии рака, однако сейчас доказано, что этот синдром, являясь нередким проявлением паранеопластического процесса, может развиваться и на значительно более ранних стадиях «раковой болезни» [51].

Патогенез СК при злокачественных новообразованиях может зависеть не только от повышения уровня провоспалительных цитокинов, но и от нарушения всасывания слизистой оболочкой кишечника питательных веществ с возникновением синдромов мальабсорбции/мальдигестии, таких симптомов, как тошнота, рвота, боль, сопровождающих опухолевый процесс или его лечение и приводящих к отвращению к пище, и, наконец, от потребления опухолевыми клетками ряда питательных веществ, необходимых для полноценного метаболизма [25].

Продукция цитокинов при наличии онкологического заболевания приводит к повышению уровня кортиколиберина — предиктора развития анорексии [15]. Совместно с простагландинами он подавляет продукцию нейропептида Y, который представляет собой мощный стимулятор пищевой активности [32]. Кроме того, нарастание концентрации цитокинов приводит к гипоальбуминемии, стимуляции протеолитических процессов, повышению липолиза [46]. Избыточная продукция лактата собственно опухолевыми клетками также увеличивает энергетические потери путем индукции цикла Кори в печени и внепеченочных тканях [32].

Снижение массы тела наблюдают у 15–40% онкологических пациентов [41]. Было установлено, что снижение массы тела зависит от размера опухоли, ее типа и стадии патологического процесса. Так, наибольшее снижение массы тела было зафиксировано при наличии рака желудка, поджелудочной железы, легких, кишечника, головного мозга [24]. Очень важно понимать, что даже самое раннее развитие СК у онкологического пациента определяет эффективность проводимого специфического лечения, в первую очередь ответ пациента на химиотерапию, и, в связи с этим, влияет на результаты лечения, общий прогноз заболевания.

Потеря более чем 5–10% от исходной массы тела позволяет практически безошибочно начать поиски развития СК. Существуют и более ранние предикторы данного синдрома. Это подтвердили исследования, в которых признаки СК фиксировали у пациентов с потерей массы тела на 5–10% в течение года, и именно у этих больных определяли

выраженные признаки системного воспаления (например, уровень С-РБ более 10 мг/дл) [29].

На основании последних исследований клинических и патофизиологических признаков были сформулированы диагностические критерии СК (табл. 3) [26], которые, к сожалению, редко уточняются в реальной врачебной практике, особенно на ранних этапах развития рассмотренных выше заболеваний, способных индуцировать синдром.

Поскольку СК связывают с ухудшением прогноза основного заболевания, снижением качества жизни, повышением смертности, становится очевидной необходимость разработки алгоритма его раннего выявления, ведения и лечения.

В настоящий момент наиболее распространенным методом коррекции СК является нутритивная поддержка [9]. Однако анализ результатов показывает, что при лечении СК любой этиологии она дает лишь временный положительный эффект в виде улучшения качества жизни, но не снижает уровень смертности [30].

Изучение раковой кахексии показало, что эффект от нутритивной поддержки может быть получен только на стадии «прекахексии», когда масса тела снижается на 5–10% от исходной, и процесс не сопровождается еще повышением уровня С-РБ [47]. У пациентов с развернутым СК (потеря массы тела более 10% от исходной, снижение аппетита и наличие системной воспалительной реакции) применение этого вида терапии не приводит к значимому уменьшению темпа прогрессии кахексии и самого заболевания [50].

Положительный эффект нутритивная поддержка показала при лечении СК, когда в сочетании с наблюдением диетолога, психологической

Таблица 3

Диагностические критерии синдрома кахексии

Снижение массы тела на 5% и более за 12 мес или менее (или ИМТ < 20 кг/м ²)
Три из пяти признаков:
· Снижение мышечной силы
· Усталость
· Анорексия
· Низкая безжировая масса тела (БМТ)*
· Биохимические изменения: повышение уровня факторов воспаления (С-РБ, IL-6), анемия (Hb < 12 g/dl), снижение уровня сывороточного альбумина (< 3,2 g/dl)

* БМТ (fat-free mass — FFM kg/m²) + жировая масса (fat-mass — FM kg/m²) = ИМТ

поддержкой пациента отмечали уменьшение проявлений, в основном, анорексии, а также снижение скорости потери общей массы тела, однако патогенетического воздействия на СК не происходит [18].

Полученные данные о важной роли воспалительных реакций в патогенезе СК должны были бы открыть новые возможности в медикаментозном лечении больных. Закономерно, что одной из наиболее перспективных групп лекарственных средств стали считать препараты с антицитокиновым действием. Но, к сожалению, следует признать, что в плане предупреждения и прогрессирования СК ни один из изученных препаратов пока не показал значимую эффективность. Правда, и серьезных исследований с применением антицитокиновых и других противовоспалительных препаратов при кахексии имеется не так много. В настоящее время ни антицитокиновые, ни другие изученные лекарственные средства не способны стать препаратами выбора для лечения пациентов с СК.

Печально известный «тератогенный талидомид», оказалось, тоже обладает способностью снижать концентрацию цитокинов и был возрожден для терапии тяжелых онкологических заболеваний, в частности меланомы, а также разрешен для применения при СПИДе. Однако, как и препарат пентоксифиллин, обладающий антицитокиновыми свойствами, он показал малую эффективность при купировании симптомов СК [21]. Большие надежды, требующие дальнейшего подтверждения, связаны с применением омега-3-эйкозапентоеновой кислоты (ЭПК), которая подавляет мышечный протеолиз, вызванный активацией убеквитинзависимой системы, что приводит к увеличению массы тела, мышечной массы, улучшению качества жизни и прогноза у пациентов с СК [28].

Казалось бы, наиболее специфические ингибиторы *TNF-α*, к которым относится инфликсимаб, должны были показать наиболее выраженные положительные результаты при лечении СК, но этого пока не произошло [33].

Важной группой средств, купирующих, в первую очередь, анорексию, считаются так называемые «стимуляторы аппетита». Среди них мегестрол считается одним из наиболее эффективных препаратов, стимулирующих аппетит, в том числе и у онкологических пациентов [16]. На основании данных 15 рандомизированных исследований было показано, что применение мегестрола у онкологических больных и пациентов старческого возраста имеет тяжелые осложнения в виде повышения

риска развития тромбоемболий и надпочечниковой недостаточности, а при более длительном приеме эти риски значительно возрастают. Тем не менее, применение мегестрола сегодня оправдано для лечения раковой и старческой кахексии, а также при ВИЧ-инфекции, но только на короткий срок [52].

В исследовании С. L. Donohoe и соавт. по сравнению эффективности применения мегестрола и ЭПК в течение 3 мес установлено, что более существенное повышение массы тела достигнуто при лечении мегестролом, однако значимых различий в выживаемости, изменении качества жизни у пациентов с СК сравнимых групп обнаружено не было [34].

Существует мнение о возможности применения анаболических препаратов для предотвращения снижения массы тела при «раковой» и «старческой» кахексии, но достоверных клинических исследований до сих пор не проводилось [52]. Важно помнить, что оксандролон и нандролон — основные препараты из данной лекарственной группы — могут вызывать гепатотоксичность, гипогонадизм, гинекомастию и нарушения психологического статуса больного. Также описаны случаи возникновения гиперплазии предстательной железы у мужчин, что и так является достаточно распространенной проблемой в старшей возрастной группе [31, 44]. Применение анаболических агентов для лечения синдрома кахексии требует дальнейших исследований.

Логично, что были выбраны препараты, сочетающие свойства сердечно-сосудистых средств, но также антицитокиновое, противовоспалительное (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ, статины) и антиадренергическое (бета-адреноблокаторы) действие. Последние показали свою эффективность в отношении подавления протеолиза и увеличения мышечной массы у пациентов не только с СК при ХСН, но и при «старческой кахексии», где в патогенез развития синдрома включены механизмы гиперсимпатикотонии [52].

Свою эффективность в коррекции симптомов «сердечной» [13] и «старческой» [39] кахексии, прежде всего в уменьшении темпов потери массы тела и повышении мышечной силы, показали ИАПФ. Интересно, что именно представитель ИАПФ — эналаприл — является доказанным средством профилактики ранней и отдаленной кардиотоксичности у онкологических пациентов [20, 41]. Причина развития кардиотоксических осложнений полихимиотерапии у одних пациентов, в от-

личие от других, неясна и сейчас активно изучается новым междисциплинарным направлением медицины — кардиоонкологией [4]. Сегодня вероятность влияния компонентов СК даже в дебюте на развитие кардиальных осложнений у онкологических больных, с нашей точки зрения, требует углубленного изучения.

Продолжается поиск новых эффективных препаратов, способных препятствовать прогрессированию СК, и в этом направлении активно изучается гормон эпифиза — мелатонин — как вещество, оказывающее мощное действие по снижению концентрации *TNF-α*. Важно отметить, что существует определенная зависимость между уровнем мелатонина и предрасположенностью ко многим заболеваниям, в том числе раковым, возраст-ассоциированным [1, 7], сердечно-сосудистым [5].

В рандомизированном исследовании у 100 пациентов с метастатическим раком P. Lissoni и др. показали, что пероральный прием мелатонина в дозе 20 мг ежедневно приводил к значительному снижению концентрации *TNF*. Еще более интересным оказался тот факт, что у онкологических больных, принимавших данный препарат, в значительно меньшей степени отмечали снижение массы тела [37]. Его использование в отношении «старческой» кахексии на данный момент не изучено и требует дальнейших исследований.

В настоящий момент проводятся исследования, направленные на выявление наиболее эффективных средств для профилактики и лечения СК, однако уже ясно преимущество комбинированного подхода по сравнению с монотерапией.

Тактика ведения пациентов с саркопенией не определена, но шаги в направлении решения проблемы поставлены EWGSOP [23]. Рабочая группа обсуждает рекомендации по предупреждению риска развития саркопении с использованием комплекса физических нагрузок, нутритивных препаратов, препаратов витамина D. Однако на сегодняшний день это все еще в планах клинических исследований.

Заключение

Таким образом, современные представления о синдроме кахексии определяют основные механизмы его развития и четко формулируют его диагностические критерии. Эти критерии достаточно просты для применения в клинической практике и должны оцениваться врачами на всех этапах на-

блюдения за больными с тяжелыми, хроническими заболеваниями, а также за пациентами гериатрической группы, так как развитие кахексии может начаться задолго до того, как врач заметит «крайнее истощение больного». Чем раньше клиницист заподозрит начало развития синдрома кахексии, тем эффективнее будут попытки его коррекции возможными средствами, что, соответственно, будет способствовать улучшению прогноза основного заболевания и продлению качественной жизни пациента.

В условиях лавинообразного постарения населения важно помнить о возможности возникновения состояний, приводящих к потере массы тела у лиц пожилого и старческого возраста, и особенно о том, что своевременная диагностика и дифференциальная диагностика, учет механизмов развития этих патологических процессов позволяют своевременно и целенаправленно начать необходимую их коррекцию. Часто эти процессы взаимосвязаны и взаимозависимы, и даже современная медицинская литература четко не обозначает границы этих синдромов и патологических состояний.

С учетом отсутствия в настоящее время установленных стандартов по диагностике и лечению синдрома кахексии и других синдромов потери массы тела, перед медициной стоит задача разработки алгоритма ведения пациентов с наличием этих состояний на фоне основного заболевания и/или старения, а также поиск лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Арутюнов Г.П. Кахексия как универсальный синдром в клинике внутренних болезней // Ремедиум. 2005. № 7. С. 34–39.
3. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Костюкевич О.И. и др. Сердечная кахексия // Фарматека. 2008. № 11. С. 68–71.
4. Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных // Рос. кардиол. журн. 2014. Т. 5 (109). С. 75–80.
5. Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветной И.М. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии // Клини. мед. 2005. № 11. С. 4–12.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патологическая физиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007.
7. Кветная Т.В. Мелатонин-нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 2005.
8. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта // Рус. мед. журн. 2011. № 1. Онкология. С. 24.
9. Луфт В.М. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия // Практич. мед. 2008. Т. 3 (17). С. 38–41.

10. Мягкова А.П. Мальабсорбция // Рус. мед. журн. 1996. Т. 4 (3). С. 12–15.
11. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Саркопения и возраст: обзор литературы и результаты собственных исследований // Репродуктивная эндокринология. 2013. № 1. С. 16–23.
12. Anker S.D., Coats A.J.S. The syndrome of cardiac cachexia in CHF // In: Heart failure. N.Y.: Livingstone, 1996. P. 261–267.
13. Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // Lancet. 2003. № 361 (9363). P. 1077–1083.
14. Albano O. L'assorbimento della trioleina J131 e dell'acido deico Brnello scompenso dicivcolo // Minerva Med. 1964. Vol. 55. P. 2581.
15. Behan D.P., Grigoriadis D.E., Lovenberg T. et al. Neurobiology of corticotrophin releasing factor (CRF) receptors and CRF-binding protein: implications for the treatment of CNS disorders // Molec. Psychiat. 1996. Vol. 1. P. 265–277.
16. Berenstein E.G., Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome // Cochrane Database Systematic Rev. 2005. Vol. 2. № 18. CD004310.
17. Bosley B.N., Weiner D.K., Rudy T.E., Granieri E. Is chronic nonmalignant pain associated with decreased appetite in older adults? Preliminary evidence // J. Amer. Geriatr. Soc. 2004. Vol. 52. P. 247–251.
18. Bruera E., Roca E., Cedaro L. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study // Cancer Treatment Rep. 1985. Vol. 69 (7–8). P. 751–754.
19. Campillo B., Borjes P.N., Devanlay M. et al. Aging, energy expenditure and nutritional status: evidence for denutrition-related hypermetabolism // Ann. Nutr. Metab. 1992. Vol. 36. P. 265–272.
20. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition // Circulation. 2006. Vol. 114(23). P. 2474–2481.
21. Chlebowski R.T., Herrold J., Ali I. Influence on nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer // Cancer. 1986. Vol. 58 (1). P. 183–186.
22. Ciccoira M., Bolger A.P., Doehner W. et al. High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients // Cytokine. 2001. Vol. 15. P. 80–86.
23. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. 2010. Vol. 39 (4). P. 412–423.
24. Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T. et al. Prognostic effect of weight loss prior chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Amer. J. Med. 1980. Vol. 69. P. 491–497.
25. Donohoe C.L., Ryan A.M., Reynolds J.V. Cancer Cachexia: mechanisms and clinical implications // Gastroenterol. Res. Pract. 2011. Article ID 601434.
26. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition // Clin. nutrition. 2008. Vol. 27. P. 793–799.
27. Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis // Amer. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 83 (6). P. 1345–1350.
28. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response // Ann. Rev. Nutr. 2006. Vol. 26 (1). P. 45–73.
29. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 340 (6). P. 448–454.
30. Grobbelaar E.J., Owen S., Torrance A.D., Wilson J.A. Nutritional challenges in head and neck cancer // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 2004. Vol. 29. P. 307–313.
31. Hartgens F., Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes // Sports Med. 2004. Vol. 34. P. 513–554.
32. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research management // Cancer J. Clin. 2002. Vol. 52. P. 72–91.
33. Jatoi A., Ritter H.L., Dueck A. et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small lung cancer patients (N01C9) // Lung Cancer. 2010. Vol. 68 (2). P. 234–239.
34. Jatoi A., Rowland K., Loprinzi C.L. et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort // J. clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (12). P. 2469–2476.
35. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for Five Health Risks Among Older Adults – United States, 1993–1997 // Morbid. Mortal. Weekly Rep. 1999. Vol. 48(SS08). P. 89–130.
36. Lin J., Arnold H.B., Della-Fera M.A. et al. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Vol. 291. P. 701–706.
37. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state // J. Pineal Res. 1997. Vol. 23 (1). P. 15–19.
38. Longo D., Fauci A., Kasper D. et al. Harrison's principles of internal medicine // McGraw-Hill Med. 2011. Vol. 1. P. 605.
39. Maggio M., Ceda G.P., Lauretani F. et al. Realation of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects >65 years of age (the InCHIANTI study) // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. P. 1525–1529.
40. Mitch W.E., Goldberg A.L. Mechanisms of muscle wasting. The role of ubiquitin-proteasome pathway // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1897–905.
41. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.-M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance // Amer. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 83 (4). P. 735–743.
42. Muscaritoli M., Lucia S., Molino A. Sarcopenia in critically ill patients: the new pandemic // Minerva Anestesiol. 2013. Vol. 79 (7). P. 717.
43. O'Driscoll J.G., Green D.J., Ireland M. Treatment of end-stage cardiac failure with growth hormone // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1068.
44. Payne J.R., Kotwinski P.J., Montgomery H.E. Cardiac effects of anabolic steroids // Heart. 2004. Vol. 90. P. 473–475.
45. Powell-Tuck J., Hennessy E.M. A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients // Clin. Nutr. 2003. Vol. 22. P. 307–312.
46. Ramos E.J., Suzuki S., Marks D. et al. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2004. Vol. 7. P. 427–434.
47. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy // Head Neck. 2005. Vol. 27(8). P. 659–668.
48. Ryden M., Arvidsson E., Bloomqvist L. et al. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 318. P. 168–175.
49. Tirapegui J. Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on muscle and bone growth in experimental models // Int. J. Food Sci. Nutr. 1999. Vol. 50. P. 231–236.

50. Tisdale M.J. Cachexia in cancer patients // Nature Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 862–887.

51. Tuca A., Jimenez-Fonseca P., Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2013. Vol. 88. P. 625–636.

52. Yeh S.-S., Lovitt S., Schuster M.W. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2007. Vol. 8. P. 582–584.

53. Zamboni M., Rossi A.P., Corzato F. et al. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2013. Vol. 13(1). P. 58–67.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 344–353

M. F. Ballyuzek, M. V. Mashkova, B. P. Stepanov

CACHEXIA AS A COMPLEX METABOLIC SYNDROME AND OTHER CAUSES OF WEIGHT LOSS IN ELDERLY

Saint-Petersburg Clinical Hospital of RAS, 72, pr. M. Toreza, St. Petersburg 194017;
e-mail: marina.ballyzek@mail.ru

With a growing number of the elderly population, it is important to remember about the potential pathologic conditions, one of the main features of which is the weight loss (cachexia, anorexia, sarcopenia, hypermetabolism/hypercatabolism syndrome and etc.). These processes are interrelated and interdependent, especially in old age, and even modern medical literature does not clearly indicate the boundaries between this syndromes and pathological conditions. For instance, cachexia is a complex metabolic syndrome, resulting in the loss of muscle, but not always fat mass, arises in connection with the development of severe chronic systemic inflammation, which is especially inherent in the elderly, often accompanied by anorexia, and may also be part of another «old age syndrome» — sarcopenia. Sarcopenia is an age-related atrophic degenerative change in skeletal muscle, which occurs as a result of a long process with a very complex mechanism and is characterized by progressive and generalized decrease in muscle mass, its strength and by a risk of developing complications such as disturbance of mobility. Meanwhile, the earlier a physician suspects the onset of cachexia syndrome and/or other conditions involving abnormal weight loss, the more effective are going to be attempts to correct them with possible agents, which help to improve the prognosis and prolong life of the patient.

Key words: *cachexia, anorexia, sarcopenia, weight loss syndrome in elderly*

И. А. Григорьева¹, А. С. Биккулов²

СТАРСТЬ, ЗДОРОВЬЕ, АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ И СМЫСЛОВОЙ КОНТЕКСТ ИХ УПОМИНАНИЯ В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, 191124 Санкт-Петербург, ул. Смольного, 1/3, подъезд 9; e-mail: soc28@yandex.ru; ² Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49

Традиционные СМИ принимают большое участие в формировании представления о пожилых как слабых и больных членах общества, в то время как геронтологи отмечают специфичность здоровья пожилых. Через изучение мнений интернет-аудитории мы пытались выяснить, с чем «компьютеризованная» часть общества связывает старение, какие смыслы ассоциируются со старением и «активным долголетием».

Ключевые слова: старость, пожилые люди, здоровье, геронтология, интернет-исследования

Население России, как и всего мира, стареет. Активное участие в дискуссии о судьбе «стареющего общества» принимают средства массовой информации (СМИ), поскольку в современном мире они становятся посредником между объективной реальностью и человеческим сознанием в ее восприятии. При этом, по мнению Н. Лумана, формируются как бы «две реальности» [8]: первая — воспринимаемая конкретным субъектом и передаваемая по каналам информации, вторая — реальность, воспринимаемая потребителями информации. Успехи и неудачи в конкурентной борьбе между социальными проблемами не обязательно связаны напрямую с числом людей, которых затрагивает данная проблема. Если ситуация начинает определяться в СМИ как социальная проблема, это не обязательно означает, что ухудшились объективные условия. Исчезновение же проблемы из информационного пространства и сферы общественного внимания, утверждают С. Хилгартнер и Ч. Боск, аналогично может не означать улучшение положения: «Судьба ... проблем определяется не только их объективным характером, но и процессом жесткого отбора, в ходе которого они кон-

курируют друг с другом за общественное внимание и социальные ресурсы» [12].

Концепция старения: методологические проблемы

Старение населения породило глобальный системный кризис адаптации социальных институтов к новой возрастной структуре общества, где продление периода трудоспособности и занятости пожилых становится важнейшей задачей здравоохранения. Продление занятости для модернизирующегося общества оказывается даже более приоритетной задачей, считает ряд специалистов, чем развитие доступа к социальным услугам и социальная защита пожилых в целом [4].

Но современное, институционально оформленное здравоохранение и в России, и за рубежом заинтересовано в спросе пожилых на его услуги, поэтому часто поддерживает биологизированные и медиализированные взгляды на жизненный путь человека. Старение понимается как синоним неизбежного угасания, а технологии медицинского и социального обслуживания пожилых накопили инерцию восприятия пожилых как пассивных «объектов помощи». В то же время, важнейшая, как представляется, проблема — специфика здоровья пожилых — изучена пока недостаточно. В 1948 г. ВОЗ предложила понимание здоровья как состояния «полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствия болезни или физических дефектов». В настоящее время эта дефиниция подвергается критике в связи с представленной в ней трактовкой здоровья как статической категории, а также вследствие невозможности разработки унифицированных стандар-

* Исследование выполнено в Университете ИТМО за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-18-03434) по теме: «Модели взаимодействия общества и пожилых людей: исследование возможностей социальной инклюзии».

тов благополучия для разных социальных групп. В результате, все более активно в социальных исследованиях используют динамическую трактовку здоровья, представление его через процесс адаптации индивида/социальной группы к жизненной среде.

Доминирующее в обществе представление о неразрывности старости и болезни оказывает негативное влияние на статус пожилого человека, так как ассоциируемая с болезнью старость воспринимается как нежелательное состояние, нарушающее физиологическую и социальную функциональность индивида, делающее его зависимым и приводящее к социальному исключению. Поэтому общество мечтает о лекарстве от старости, а известные специалисты И. Г. Попович и В. Н. Анисимов изучают возможности «здорового старения» [10].

Показательно, что до сих пор нет однозначных определений понятий здоровья и болезни, хотя они являются основными категориями медицины, здравоохранения и социальной работы. Ими занимались многие классики социологии: «Данная область научного знания включает широкий тематический спектр: концепция стигматизации E. Goffmann, рассмотрение профессиональных особенностей здравоохранения E. Freidson, социальных установок к вопросам смерти P. Hendel, W. Murthy, медицины как института социального контроля M. Foucault» [7].

В данный спектр подходов входит концепция «роли больного» Т. Parsons, введенная для обозначения ниши для индивида, убегающего от стрессов повседневности (*sick role*). Чтобы справиться с болезнью, необходим институт здравоохранения, который включает постоянное воспроизведение «роли врача» и «роли больного». Доказательством наличия «роли больного» Т. Parsons считал «существование ряда институциональных ожиданий и соответствующих мнений и санкций» [13]. Приобретение «роли больного» может привести либо к необходимости заботиться о здоровье, либо к стремлению сохранить данную роль, потому что она приносит определенные выгоды и привилегии.

Однако, отмечает А. Смолькин, развивая подход М. Foucault, «в отношении пожилых классическая роль больного не реализуется в полной мере, поскольку на практике такой пациент не освобождается полностью от ответственности за исполнение других ролей и не может рассчитывать на окончательно эффективное медицинское вмешательство. Речь идет, скорее, о пациентизации старости» [11]. Действительно, если речь идет о пожилых, можно

сказать, что в ситуации их лечения сталкиваются тенденция медикализации старости и неопределенность возможностей биоконтроля над ней.

Мы подчеркиваем важность продления периода занятости пожилых, поскольку именно продление социально ориентированных занятий, в том числе оплачиваемой занятости, является приоритетом концепции «*active longevity*» — активного долголетия. Однако именно здесь проявляются эффекты СМИ, влияние которых привело к тому, что активное долголетие связывается, в первую очередь, с активной заботой о собственном здоровье, более того, с эгоцентрической «зацикленностью» пожилых на собственном здоровье, когда у большинства старых людей отмечается очень низкая удовлетворенность своим самочувствием. При этом общеизвестно, что активная жизненная позиция является залогом достаточно высокого и стабильного уровня здоровья, так как тормозит развитие инволюционных процессов в организме. Так, по данным О. В. Белоконов, «обращаемость за медицинской помощью у работающих пенсионеров составляет 6,1%, а у неработающих — 69,2» [2]. Более того, в работах В. Н. Анисимова и Г. М. Жаринова собран огромный статистический материал, и «анализ динамики среднего возраста смерти, начиная с I в. н. э. и до конца XX в., показал, что средняя продолжительность жизни представителей разных профессий постепенно, но неравномерно увеличивалась. Полученные данные подтверждают точку зрения о том, что высокий интеллект и образование прямо коррелируют с высокой продолжительностью жизни и долголетием» [1].

В опросах общественного мнения здоровье неизменно выходит на одно из первых мест среди выбираемых жизненных ценностей. Правда, если вопрос открыт и можно называть любые ценности, о здоровье мало кто вспоминает, показывают исследования под руководством Л. М. Дробижевой: «Здоровье воспринимается россиянами как ценность инструментальная: оно нужно и ценно не само по себе, а потому, что без него невозможно достигнуть более привлекательных вещей — хорошего образования, работы, успеха у противоположного пола и т. д.» [5].

Итак, одновременно мы можем увидеть широко распространенное преувеличение болезненности пожилых и их нуждаемости в медицинской помощи и недостаток достоверных знаний для оценки их здоровья и расширения занятости. Это приводит к косвенному стимулированию пассивного об-

раза жизни и необоснованным страхам, что работа в пенсионном возрасте приведет к «потере последнего здоровья». Но оценка этих знаний, как и установок населения, необходима в условиях старения населения.

Методы исследования и инструментарий

Эмпирическая часть нашего исследования, с одной стороны, представлена вторичным анализом данных социологических исследований Фонда «Общественное мнение» и Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) об интернет-аудитории и представленности в ней пожилых людей. С другой стороны, с помощью автоматизированного сервиса мониторинга социальных медиа IQbuzz (www.iqbuzz.ru) мы провели контент-анализ текстов социальных сетей, форумов и блогов по темам, связанным со старостью, здоровьем в пожилом возрасте, активным долголетием.

Возможности сервиса IQbuzz позволяют проводить в реальном времени и, что важнее для исследователей, в ретроспективе за определенный период мониторинг сообщений социальных медиа, которые включают несколько сотен источников в Интернете — социальных сетей, форумов, блогов и других ресурсов, где пользователи могут оставлять свои комментарии — ВКонтакте, Twitter, Facebook, LiveJournal, LiveInternet, Яндекс.Блоги, Мой мир Mail.ru, YouTube, RuTube и сотни других.

Ресурс IQbuzz (www.iqbuzz.ru), как и многие перечисленные выше инструменты, поддерживает мониторинг упоминаний по ключевым словам (что делает его готовым инструментом контент-анализа по сплошной выборке записей социальных сетей), расширенные возможности поиска, включающие «минус-слова» (упоминание которых исключает сообщение из выборки), а также гибкие сочетания слов в одном тексте на расстоянии, не далее определенного исследователем. При этом инструмент автоматически строит и определяет все падежные формы заданного ключевого слова или словосочетания.

Так, например, для целей нашего исследования мы отбирали все сообщения социальных сетей, созданные в конкретный период времени со следующими ключевыми словами:

- «старость» (для анализа общего контекста упоминания старости);

- сочетание в одном тексте слова «здоровье» со словами «старость»/«пожилой» (для анализа контекста обсуждения здоровья в старости и в пожилом возрасте, здоровья пожилых);

- сочетание в одном тексте слов «активное»/«здоровое» со словами «долголетие»/«старость» с условием, что между первой группой слов и второй будет расстояние не более двух других посторонних слов (для анализа контекста обсуждений активного долголетия).

В инструменте имеется возможность ограничивать поиск только по сообщениям авторов, указавших в социальных сетях свою принадлежность к заданным регионам (например, к России), но с учетом того, что более чем в $\frac{2}{3}$ найденных сообщений не представляется возможным определить местоположение авторов, не хотелось искажать и сужать выборку. Тем не менее, можно привести примерное распределение среди сообщений с определенным местонахождением авторов: $\frac{3}{4}$ — это РФ, чуть менее $\frac{1}{4}$ — это Украина, остальные страны ближнего и дальнего зарубежья — несущественное количество. Кроме того, русскоязычный сегмент Интернета (Рунет) часто рассматривают как некое единое информационное пространство, где нет границ и сообщения свободно циркулируют, распространяясь от русскоязычных пользователей одних стран к другим и обратно.

По условиям использования нами сервиса IQbuzz, совокупность найденных сообщений по любой теме не может превышать 100 тыс. шт., поэтому по широкой теме с часто употребляемым словом «старость» мы задали короткий промежуток с июля по август 2014 г. По более узкой теме «здоровье в старости/пожилом возрасте» было возможным отобрать все сообщения за больший период времени (с 01.2014 по 08.2014), а по еще более узкой теме «активное долголетие» удалось охватить период с января 2011 по август 2014 г.

Был также осуществлен обзор результатов социологических исследований о присутствии людей старших возрастных групп в Интернете, который, в некоторой степени, опровергает представление о пожилых как о людях, «застывших в прошлом веке». По данным исследований Фонда «Общественное мнение», доля российской месячной аудитории Интернет (то есть тех, кто выходит в Интернет хотя бы раз в месяц) составляет около 60 % россиян (70,7 млн чел.) [6]. При этом по сопоставимым данным ВЦИОМ в возрастной группе 56–60 лет Интернетом пользуются 32 % людей этой возрастной группы, 13 % — в возраст-

ной группе 61–72 года и 6 % — в возрасте 72 лет и старше [9]. В абсолютных числах пользователи Интернета в возрасте 56 лет и старше составляют более 6 млн россиян, и это достаточно большая социальная группа населения.

Использованные в данной работе методы эмпирических исследований были опробованы в 2012–2013 гг. в рамках серии исследовательских проектов, реализованных в Университете ИТМО [3].

Результаты и обсуждение

С помощью сервиса IQbuzz мы провели мониторинг сообщений социальных медиа, которые включают несколько сотен ресурсов в сети Интернет — социальных сетей, форумов, блогов и других ресурсов, где пользователи могут оставлять свои комментарии.

Мы начали с наиболее общего понятия «старость» и отобрали все сообщения социальных медиа за 2 мес с 1 июля по 30 августа 2014 г., в которых встречается слово «старость»; выборка составила 53,5 тыс. записей пользователей Интернет в соцсетях, блогах и форумах. Также проанализировали облако слов, сопутствующих «старости». В число слов, наиболее часто употребляемых в текстах рядом со словом «старость», вошли (в разных формах) слова «жизнь» (15 %) и «жить» (12 %), «хотеть» (12 %) и «мочь» (12 %), «ребенок» (11,5 %), «работа» (10 %), что отражает достаточно позитивный и активный характер текстов при упоминании старости. В популярные слова-спутники также попали «дом» (9 %), «дело» (9 %) и «сделать» (8,3 %), «слово» (9 %), «мир» (8,5 %), «начать» (8,5 %), «первый» (8,4 %), «думать» (8,4 %), «хороший» (8 %), «любить» (8 %), «друг» (8 %), «идти» (8 %), «сила» (7 %), «новое» (7 %), «любовь» (7 %). И только уже после всех этих слов начинают появляться первые слова с негативной эмоциональной окраской: «конец» (6,7 %), «последний» (6,7 %), «плохой» (6,5 %). Сумма процентов не равняется 100 %, так как в сообщении могло встречаться одновременно несколько слов-спутников.

Делая вывод, можно сказать, что в своих сообщениях пользователи Интернет упоминают слово «старость» чаще всего с положительными, активными и позитивными понятиями, которые лидируют как по частоте упоминаний, так и по общему числу вошедших в топ-50 наиболее частых слов-спутников к слову «старость». Напротив, негативно и пессимистично окрашенные слова (таких

слов всего три в списке топ-50 слов-спутников) уступают позитивным в несколько раз по частоте появления.

Далее мы провели более узкий отбор и анализ сообщений социальных медиа, содержащих ключевые слова «здоровье в старости», чтобы посмотреть, каков будет эмоциональный окрас этой выборки сообщений, в более широком периоде с января 2014 по август 2014 г. включительно. Было найдено 9,5 тыс. сообщений примерно 8,3 тыс. авторов. Большинство из сообщений тематики было создано в социальных сетях ВКонтакте (47,8 % от найденных сообщений), Twitter (21,6 %), Livejournal (8,7 %), Liveinternet (8,7 %), хотя общее число площадок сообщений достигает более 200 ресурсов. Большинство авторов сообщений на эту тему — мужчины (52,5 % без учета авторов, не указавших пол).

Анализ этих сообщений показал, что когда пользователи сети Интернет пишут не просто о старости, а о здоровье в старости, то оптимизм значительно уменьшается и картина становится другой. Часто встречаются слова «образ» (30 %) «жизни» (30 %), «хороший» (24,7 %). А вот дальше идут почти сплошь слова, связанные с болезнями: «заболевание» (23,6 %), «лечение» (22,6 %), «болезнь» (22,3 %), «болеть» (21 %), «старение» (18,1 %), «лечить» (17,2 %), «проблема» (16,7 %). Причем слово «хороший» вполне может относиться не к здоровью, а к способам лечения, тогда нам, скорее, нужно приплюсовать его ко второй группе слов. Встречается много слов, показывающих, что именно в старости болит и лечится: «сердце» (24,6 %), «кровь» (24,4 %), «сон» (23 %), «ноги» (22,5 %), «печень» (20 %), «спина» (18,4 %). Так связывается тема здоровья в старости с болезнями, хотя признается роль правильного образа жизни в его сохранении.

Мы также проанализировали совокупность сообщений социальных медиа с начала 2011 по август 2014 г., где встречаются слова «активное долголетие/ старость», «здоровое долголетие/ старость». Всего таких сообщений было найдено 37,5 тыс. на 588 ресурсах социальных медиа (более 22 тыс. авторов). Основными площадками, на которых чаще всего появлялись сообщения с искомыми ключевыми словами, являлись все те же социальные сети: Liveinternet (23,7 % сообщений), ВКонтакте (21,5 %), Livejournal (18,7 %), Twitter (14,5 %). Большинство авторов сообщений на эту тему — женщины (64,7 % без учета авторов, не указавших пол).

Если анализировать чаще всего встречающиеся слова-спутники в этой теме, мы видим понимание большинством авторов активного долголетия как некоторой работы над собственным здоровьем и образом жизни с применением различных средств, способствующих повышению силы организма, преодолению проблем и заболеваний на пути к активному долголетию. Хотя, наверное, возможны и другие интерпретации облака ключевых слов, которое представляет собой такой список: здоровье, образ, жизни, большая, работа, система, сила, организма, результат, новое, средство, высокий, уровень, хорошее, качество, необходимая, помощь, начать, проблема, заболевание, сделать, показать, возможность, работать, путь, цель, компания, учебный.

При анализе темы «активное долголетие» на протяжении 4 лет были обнаружены ежегодные всплески появления сообщений, связанных с этой темой, — весной и осенью каждого года, иногда дополняемые небольшим всплеском в июле—августе. Возможно, эти всплески связаны с сезонным повышением заболеваемости и обострением хронических заболеваний в периоды весна—осень, а также с проблемами здоровья больных-сердечников в жаркие летние месяцы. Обсуждаемые варианты тем позволяют предположить, что в интернет-дискуссиях активное долголетие мыслится тесно связанным с проблематикой оздоровительных практик, то есть «здоровое долголетие» и «социально активное долголетие» никак не разделены. Пока редко встречаются тексты, которые бы связывали старение с социально ориентированной активностью, взаимопомощью, желанием продолжать профессиональную работу, а не только найти необременительный приработок.

Пики обсуждений приходятся, как правило, на ставшие популярными статьи или обзоры по каждой из тем, которые многократно репостятся пользователями социальных сетей и блогов. Например, в теме «активное долголетие» приведем условные названия некоторых многократно откопированных сообщений:

- «Лекарство от старости» (2 815 репостов);
- «Рецепты сохранения здоровья и бодрости до старости» (1 423 репоста);
- «Эликсир молодости». Средство кандидата ветеринарных наук А. В. Дорогова (673 репоста);
- «Здоровый образ жизни» (602 репоста);
- «Интернет-Магазин AD Medicine» (569 репоста);

- «Проростки растений: в чем польза, как вырастить, чего опасаться. Рецепты из проростков» (539);

- «Виброгимнастика: будем стучать пятками. Оздоровление по методу академика Микулина» (482 репоста).

При анализе частоты появления сообщений, а также их распространения до и после пиков, можно, в частности, увидеть, что связку старость—лечение периодически тиражируют (в том числе, в социальных сетях) фармацевтические, а также различные медицинские и псевдомедицинские компании, продающие свои товары и услуги. Обычно популярные тексты имеют длинный жизненный цикл и могут распространяться в социальных сетях месяцами и годами, то становясь более популярными, то затухая, то снова порождая вторые и третьи волны копирования-распространения.

Заключение

Исследование Интернет-сообщений показало, что тема старения в целом окружена позитивными коннотациями. Однако связка «здоровья и старости» дает менее оптимистические результаты и показывает, с одной стороны, прочную смысловую связку старения и лечения болезней, а с другой стороны — наличие значительного числа болезней, связываемых в сознании людей со старением, причем эти образы и связки активно тиражируются рекламой и рекламными сообщениями, в том числе в социальных сетях — со стороны фармацевтических, а также различных медицинских и псевдомедицинских компаний, продающих свои товары и услуги. Выявляется сосредоточенность пожилых людей на своем здоровье и поисках лекарства от старения, а также интерпретация активного долголетия как здорового долголетия, ориентированного на поиски «лекарства или средства от старения». Темы взаимопомощи или активного участия в социальной жизни пока не обсуждаются.

Литература

1. Анисимов В.Н., Жаринов Г.М. Продолжительность жизни и долголетие у представителей творческих профессий // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 405–416.
2. Белоконов О.В. Оценка медико-социального благополучия пожилых в России // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 129–147.
3. Бершадская Л.А., Биккулов А.С., Чугунов А.В. Дискуссии в социальных медиа и электронная демократия: развитие исследовательского инструментария // Полит. экспертиза. 2013. Т. 9. № 2. С. 230–241.

4. Григорьева И.А., Бершадская Л.А., Дмитриева А.В. На пути к нормативной модели отношений общества с пожилыми людьми // Журн. социол. и соц. антропол. 2014. № 3. С. 151–167.
5. Дробужева Л.М. Ценность здоровья и культура нездоровья в России // Безопасность Евразии. 2004. № 1. С. 28–41.
6. Интернет в России: динамика проникновения. Весна 2014 (Аналитический бюллетень — демоверсия) / ООО «инФОМ»: Электронный документ. URL: <http://runet.fom.ru/Proniknovenie-interneta/11567>
7. Ковалева А.А. Самоохранительное поведение в системе факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья // Журн. социол. и соц. антропол. 2008. Т. 11. № 2. С. 179–191.
8. Луман Н. (N.Luhmann) Реальность масс-медиа. М.: Праксис, 2005. С. 15.
9. Пожилые россияне: социальное самочувствие и образ жизни. Пресс-выпуск ВЦИОМ № 2416 от 01.10.2013. URL: <http://wciom.ru/index.php?id=459&uid=114516>
10. Попович И.Г., Анисимов В.Н. Есть ли у нас лекарство от старости? // Вестн. эстетич. мед. 2013. Т. 12. № 2. С. 44–50.
11. Смолькин А.А. Медицинский дискурс в конструировании образа старости // Журн. социол. и соц. антропол. 2007. Т. 10. № 2. С. 134–141.
12. Хилгартнер С., Боск Ч. Рост и упадок социальных проблем: концепция публичных арен // В кн.: Средства массовой коммуникации и социальные проблемы: Хрестоматия (пер. с англ.) / Сост. И.Г.Ясавеев. Казань: Изд-во Казан. унта, 2000. С. 23.
13. Parsons T. The Social System. URL: <http://www.mdx.ac.uk7www/study/xpar.htm>.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 353–359

I. A. Grigoryeva¹, A. S. Bikkulov²

AGING, HEALTH AND ACTIVE LONGEVITY: SEMANTIC CONTEXT OF THEIR MENTIONING IN SOCIAL NETWORKS

¹ St. Petersburg State University, 9 entr., ul. Smolnogo, St. Petersburg 191124; e-mail: soc28@yandex.ru;

² ITMO University, 49, Kronverksky pr., St. Petersburg 197101

Traditional media play a large role in shaping the image of oldsters as weak and sick members of society, while the gerontologists say the health of the elderly is quite specific. In a study of the views of the Internet audience, we tried to find out what this IT-competent part of society thinks on aging, what meanings they associate with aging and active longevity.

Key words: *aging, oldsters, health, gerontology, internet research*

А. Б. Есилов, Н. П. Калашникова

ТЕХНОЛОГИИ СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ С ПОЖИЛЫМИ МИГРАНТАМИ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И КАЗАХСТАНСКАЯ ПРАКТИКА

Академия государственного управления при Президенте Республики Казахстан, 010000 Астана, пр. Абая, 33;
e-mail: esilov@gmail.com

В статье исследованы социальные проблемы, с которыми сталкиваются пожилые мигранты, в частности пожилые репатрианты (оралманы). Представлен опыт стран Евросоюза по социальной поддержке пожилых мигрантов, показаны аспекты социальной работы с ними. Рассмотрены возможные рекомендации по социальной защите пожилых мигрантов в Казахстане.

Ключевые слова: социальная работа, социальная политика, технологии социальной работы, пожилые мигранты, старение населения, репатрианты (оралманы)

Известно, что процессы глобализации влияют на интенсификацию миграционных потоков, делают миграцию более масштабной, разнообразной, трансграничной и, по существу, постоянной (перманентной). Решая одни проблемы, миграция сама способствует возникновению других — не менее сложных — социальных, психологических и правовых; она становится актуальным направлением социальной политики государства и социальной работы ведомств и неправительственного сектора. В связи с этим, государства осознают, что миграционная политика стала составной частью социальной и экономической политики, требующей наиболее пристального внимания. Миграционная политика в силу актуальности проблемы вправе ориентироваться на многоаспектный характер системы социальной защиты и социальной работы с мигрантами. Как показывает проведенный анализ, как в науке, так и в практике он остается недостаточно изученным.

Исследование социальной работы с пожилыми мигрантами предполагает выяснение сущности данного явления. Итак, миграция (лат. *migratio*, от *migro* — перехожу, переселяюсь), миграция населения — перемещения людей, связанные, как правило, со сменой места жительства [6]. Подразделяется на безвозвратную (с окончательной сменой постоянного места жительства), вре-

менную (переселение на достаточно длительный, но ограниченный срок), сезонную (перемещение в определенные периоды года). Различают внешнюю (за пределы страны) и внутреннюю миграцию; к внешней относятся эмиграция, иммиграция; к внутренней — движение из села в город, межрайонные переселения и др. Иногда к миграции относят так называемые маятниковые миграции (регулярные поездки к месту работы или учебы за пределы своего населенного пункта). В свою очередь, пожилые люди — женщины и мужчины, как правило, отошедшие от активного участия в трудовой деятельности или достигшие пенсионного возраста, чаще и то и другое [1]. Таким образом, мы можем предположить, что пожилые мигранты — это люди, не принимающие активного участия в трудовой деятельности либо достигшие пенсионного возраста, к тому же сменившие, по разным причинам, место своего жительства.

Большинство ученых относят мигрантов и пожилых людей к социально уязвимым слоям населения — субъектам социальной работы. Социальные проблемы тех, кому помогает социальный работник, зависят также от их принадлежности к определенной социально-демографической группе [4]. В связи с тем, что человек достиг пожилого возраста и к тому же мигрировал, можно утверждать, что на пожилых мигрантах фокусируется двойная социальная уязвимость.

Проблема мигрантов, и в особенности пожилых, требует комплексного ее решения с участием разных ведомств республиканского и местного уровня. Пока в системе органов социальной защиты населения еще не сложилась развитая система специализированных учреждений, ведущих работу с мигрантами, не говоря уже о пожилых мигрантах. Однако ее создание — настоятельная потребность. В настоящее время особо важным является оказание конкретной помощи человеку, что воз-

можно только при функционировании развитой сети территориальных учреждений, учитывающих региональные особенности.

Несомненно, что в процессе развития системы социальной помощи мигрантам в Казахстане появятся соответствующие учреждения, призванные выявлять и решать проблемы и потребности мигрантов и, конечно, в определенной степени предпринимать превентивные меры.

Можно констатировать, что органами социальной защиты населения ведется разносторонняя работа с мигрантами. Социальные работники, в соответствии с законодательством в сфере социальной политики, ведут определенную работу в решении социальных, экономических, правовых и других проблем, содействуют в установлении или восстановлении необходимых социальных отношений.

Таким образом, представляя социальную работу как целостное содержание деятельности, а работу с пожилыми мигрантами — как её составную часть, реальное узнаваемое выражение специфики этой части проявляется в определенных формах работы. На протяжении последних нескольких лет в современной науке и практике часто употребляются понятия «социальные технологии», «технология социальной работы».

Несмотря на несколько инновационное словосочетание — «технологии социальной работы», — такое сочетание стало достаточно приемлемым для исследования социальной работы. Вполне уместно употребление этого термина и в отношении социальной работы с пожилыми мигрантами. Технологии социальной работы — система оптимальных способов преобразования, регулирования социальных отношений и процессов в жизнедеятельности людей, ориентированных на социальное обслуживание, помощь и поддержку граждан, находящихся в сложной жизненной ситуации. Социальная технология — это комплекс мер, который носит целостный, довольно устойчивый и, в то же время, операционализованный характер [7]. Специфические технологии социальной работы с пожилыми мигрантами — дело настоящего.

В современной науке существуют технологии социальной работы с мигрантами и пожилыми людьми, однако их выделяют как отдельные направления социальной работы. В настоящее время назрела необходимость выработки технологий социальной работы с пожилыми мигрантами, в связи с чем считаем уместным обратиться к опыту стран Европейского союза, которые уже столкнулись с данной проблемой.

Весьма значительную часть иммигрантов в государствах-членах Европейского союза составляют люди старше 55 лет. Приехав в 50-е и 60-е гг. XX в. в ряд стран Западной Европы на волне экономического бума или в результате краха колониальной системы, они осели, получили работу и прожили большую часть жизни в государствах-членах Евросоюза. Многие из них раньше трудились на тяжелой физической работе или в плохих условиях; другие приехали из стран с невысокой продолжительностью жизни; третьи терпели лишения в связи с проявлениями расизма, дискриминацией или бедностью. С учетом их жизненного опыта и возраста эти мигранты могут считаться пожилыми людьми. В последующие десятилетия их количество должно увеличиваться в силу старения населения — как в их странах происхождения, так и в странах, традиционно принимающих иммигрантов. Государствам-членам Европейского союза, которые принимают мигрантов на протяжении длительного времени, на своем опыте уже пришлось столкнуться с этим явлением.

Законодательная база Евросоюза по вопросам старения населения, социального обеспечения и страхования строится на таких актах, как Рекомендация 761 (1975) о выплате пенсий в случае смешанного трудового стажа и учреждения Европейского паспорта социального обеспечения, 1573 (2002) о ратификации Европейского кодекса социального обеспечения, 1254 (1994) о праве пожилых людей на получение медицинской и материальной помощи — вопросы этики и политики, а также на Резолюции 1008 (1993) о социальной политике в отношении пожилых людей и их самообеспечении. Неотъемлемой частью правовой основы в работе с пожилыми мигрантами является Европейская конвенция о социальном обеспечении (1977 г.) и протокол к ней, которые ратифицированы только восемью государствами-членами Совета Европы.

На законодательном и политическом уровне предприняты всеобъемлющие меры по защите прав пожилых мигрантов, обеспечивающие их социальную интеграцию и благополучие на непрестом этапе жизни и не допускающие двойной дискриминации — как пожилых людей и как мигрантов. Исследователи считают, что процессы «старения» мигрантов существенно влияют на экономическое развитие стран Евросоюза и приводят к увеличению социальных расходов, увеличивается расходная часть государственных бюджетов, соответственно растет нагрузка на работающее население.

Центром нового витка экономического роста сможет стать та страна, которая сумеет быстрее других адаптироваться к старению населения и научиться его использовать. У Германии есть хорошие шансы обогнать многих [3].

В этой связи нам интересен опыт Германии, которая достаточно успешно проводит свою иммиграционную политику. Демографическая ситуация в Германии показывает, что число пожилых в будущем значительно вырастет. Это коснется и мигрантов, в том числе и русскоязычных. Например, если в 2010 г. число мигрантов в возрасте 65 лет и выше составило около 1,48 млн, то к 2030 г., по прогнозным данным, это число вырастет до 2,8 млн. В соотношении с общим населением Германии этого возраста это составит 8,6 %. На сегодня самой большой группой среди мигрантов 65 лет и выше являются поздние переселенцы (*Spätaussiedler*) и мигранты из восточной Европы.

Самой большой группой среди пожилых мигрантов являются люди, приехавшие с постсоветского пространства. С 1950 г. в Германию въехало около 4,5 млн переселенцев и поздних переселенцев. В 1990 г. волна переселений достигла своего апогея, в последующие годы число въезжающих стало сокращаться. Большое число мигрантов приехало (кроме Польши и Румынии) из России, Украины и Казахстана. Точное число переселенцев установить сложно. На данный момент в Германии проживает около 4,1 млн поздних переселенцев и их семей. Среди них около 624 тыс. в возрасте 65 лет и выше [8].

Исходя из географического положения и успешного экономического развития, Казахстан постепенно становится одним из центров притяжения мигрантов. Как свидетельствует опыт стран Европейского Союза, в которых миграционная политика развивается на высоком уровне, Казахстан также столкнется с таким явлением, как «старение» мигрантов.

Существенной особенностью миграционной политики Казахстана является ее ориентированность на репатриацию — возвращение этнического казахского населения в страну с получением гражданства. С 1991 по 2013 г. в республику прибыло 255 367 казахских семей, или 944 635 человек. Более половины из них прибыло из стран СНГ, в основном из Узбекистана, Туркменистана, Таджикистана, России. Из дальнего зарубежья прибыли репатрианты из Монголии, Ирана, Турции, Афганистана, Китая, Пакистана и других государств [9].

Политику репатриации Республики Казахстан можно охарактеризовать как селективную иммиграционную политику, в основу которой положен этнический фактор. Для возвращающихся в республику этнических казахов законодатель вводит специальный правовой статус — статус оралмана. Оралман (в пер. с казах. — возвращающийся) — этнический казах, постоянно проживавший на момент приобретения суверенитета Республикой Казахстан за ее пределами, и его дети казахской национальности, родившиеся и постоянно проживавшие после приобретения суверенитета Республикой Казахстан за ее пределами, прибывший (прибывшие) в Республику Казахстан для постоянного проживания на исторической родине [2].

Распространено мнение, что в страну приезжают, в основном, лица, планирующие жить на социальные пособия. Это не совсем так. По данным Комитета по миграции на 1 января 2014 г., в структуре приехавших в страну оралманов более $\frac{1}{3}$ — молодежь, не достигшая трудоспособного возраста (потенциальные налогоплательщики), более половины переселенцев — лица трудоспособного возраста. Количество пенсионеров составляет лишь 5 %. Однако в будущем проблемы пожилых оралманов могут принять достаточно острую форму, в связи с чем необходимо разработать превентивные меры.

Социальные проблемы пожилых мигрантов можно считать всеобщими. Люди пожилого возраста, к тому же сменившие постоянное место жительства, нуждаются в повышенном внимании общества и государства, представляя собой специфический объект социальной работы.

В Республике Казахстан законодательство устанавливает для всех оралманов право на государственные пенсии, но только на их минимальный размер, независимо от стажа работы и позиции, которую они занимали в стране отбытия [2]. В связи с этим достаточно часто встречаются факты, когда оралманы-пенсионеры, в особенности из Китая и России, оставляли за собой прежнее гражданство.

Следующим немаловажным моментом является медико-социальное обслуживание пожилых мигрантов. Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан в 2011 г. было установлено, что иммигранты, прибывшие в Республику Казахстан для возвращения на историческую родину (оралман, этнический казах и члены их семей), получают бесплатную медицинскую помощь наравне с гражданами Республики Казахстан. Этим же актом установлено, что с момента, когда

устранена угроза жизни иммигранту или здоровью окружающих, оказание плановой медицинской помощи иммигрантам осуществляется на платной основе за счет направляющей стороны, личных средств граждан, страховых компаний, а также за счет благотворительных взносов и пожертвований предприятий, организаций [5]. В какой-то степени, за счет пробелов в законодательстве, государство снимает с себя обязательство по медицинскому обслуживанию оралманов, соответственно и пожилых.

Общеизвестно, что правовое просвещение пожилых оралманов, в силу разного рода обстоятельств, находится не на должном уровне. Большинство из них не знают о льготах и пособиях, на которые могут рассчитывать, есть ли у них возможность трудоустройства и т. д.

При высоком уровне безработицы среди оралманов трудоспособного возраста, вопрос возобновления трудовой деятельности пожилыми остается сложным, но в то же время открытым. Интерес к труду со стороны указанной части оралманов есть, что подтверждено социологическими исследованиями. Но в силу специфики, учитывая, что семьи этнических казахов традиционно являются многочисленными, на пожилых оралманов ложится другая социальная забота по воспитанию подрастающего поколения в то время, пока трудоспособные оралманы заняты на работе. Это, в свою очередь, снимает другой острый социальный вопрос по нехватке государственных детских садов.

Жизнь человека не является полноценной, если не реализуется его право на отдых и досуг. Досуг играет важную роль в жизни пожилого человека, особенно если участие в трудовой деятельности затруднено. Данное направление социальной политики в Казахстане достаточно развито, хотя и не в той мере, как хотелось бы. Однако пожилые мигранты в силу обстоятельств выпали из фокуса данной работы.

Перспектива ближайшего будущего будет способствовать тому, что государству потребуются необходимость разработки целевой программы по социальной поддержке пожилых мигрантов с учетом следующих основных моментов:

- изучение положения пожилых мигрантов; эти исследования должны охватывать такие аспекты, как демографическая ситуация, социальная интеграция, правовой статус, пенсионное обеспечение и другие социальные права;
- выработка социальной политики в отношении положения пожилых мигрантов с использованием

межведомственного подхода с привлечением министерств труда, здравоохранения и социального развития по согласованию с общественными организациями, землячествами и с самими пожилыми мигрантами;

- развитие партнерских отношений с неправительственными организациями и поддержка добровольных инициатив, в частности, с привлечением бюджетных и прочих ресурсов и предоставлением добровольцам официального статуса и соответствующей социальной защиты;

- гарантия возможности зачета пенсионных прав в полном объеме для трудящихся-мигрантов в случае принятия ими решения о смене места жительства;

- проведение гибкой политики применения критериев владения языком или образа жизни в стране пребывания пожилых мигрантов;

- адаптация существующих структур по оказанию медицинской и иной помощи пожилым людям к нуждам пожилых мигрантов с учетом их культурных особенностей, проведение целевых учебных мероприятий для социальных работников и медицинских специалистов;

- привлечение квалифицированных специалистов — выходцев из иммигрантской среды — для работы в учреждениях здравоохранения и социальной помощи;

- облегчение пожилым мигрантам доступа к получению медицинской и других видов помощи, обеспечивая услуги перевода по требованию тех из них, кто не владеет в необходимой степени языком страны пребывания; эта услуга должна предоставляться бесплатно для тех пожилых мигрантов, которые в ней нуждаются;

- удовлетворение потребностей пожилых мигрантов в муниципальном и государственном жилье, учитывая нужды бездомных семей и необходимые для них специальные условия;

- предоставление полной информации о путях получения социальной помощи, пенсионного и социального обеспечения в принимающей стране и стране происхождения, распространяя ее среди пожилых мигрантов как через государственные структуры, так и через землячества, иммигрантские организации, культурные и религиозные учреждения, часто посещаемые пожилыми мигрантами;

- содействие наименее пожилым мигрантам в начале или при возобновлении трудовой деятельности; в случае необходимости предоставлять им возможность посещать учебные курсы для восста-

новления знаний и навыков, приобретенных ими в процессе прежней трудовой деятельности;

- содействие в поддержании связей между пожилыми мигрантами и странами их происхождения, в том числе путем проведения культурных мероприятий, выставок, способствовать организации языковых курсов;

- содействие в культурной и образовательной деятельности, в которой принимают участие пожилые мигранты;

- проведение социогеронтологических исследований для лучшего понимания положения пожилых мигрантов.

Технологии социальной работы для адаптации мигрантов должны развиваться в двух направлениях: во-первых, воздействия на среду для усиления установок толерантности; во-вторых, воздействия на самих мигрантов для повышения их свойств и способностей адаптироваться и интегрироваться. Чтобы среда была более благоприятной к мигрантам, следует учитывать жизнесферную структуру и влиять на нее, другими словами, оказывать воздействие на жизненные сферы с помощью территориальной реабилитации, культурной интеграции, профессиональной адаптации. Это означает: 1) обеспечение реабилитации для приживаемости в местном сообществе, в естественно-антропологической сфере (помощь с жилищным устройством, материальная помощь, получение медицинских услуг и т. д.); 2) культурная интеграция (абсорбции, аккультурации) в культурно-духовной сфере (формирование установок толерантности общества, поддержание реализации национально-культурных потребностей, изучение языка и культуры); 3) адаптационные меры в агентно-профессиональной сфере (мониторинг потребностей предприятий региона в рабочей силе, нормальные условия труда и зарплаты, рабочие места, условия повышения квалификации и т. д.)

Приоритетными направлениями в области социальной поддержки пожилых мигрантов в Республике Казахстан можно назвать следующие.

Во-первых, организация достойного, с учетом предыдущего стажа работы, пенсионного обеспечения. Ведь для достойного существования необходимы финансовые средства, а пенсия для пожилых мигрантов является единственным источником получения материальных средств.

Во-вторых, необходимо законодательное обеспечение медицинским обслуживанием, несмотря на различные противоречия со статусом и гражданством пожилых мигрантов. В вопросах социаль-

ной поддержки пожилых людей первоочередным должно быть медико-социальное обеспечение, а затем уже правовые вопросы.

В-третьих, на постоянной основе необходимо организовать юридическое сопровождение пожилых мигрантов в вопросах получения льгот, пособий и может даже в вопросах трудоустройства при желании и возможности.

И наконец, в-четвертых, организовать досуг для пожилых мигрантов можно и без существенных финансовых вливаний. Например, это могут быть языковые, компьютерные курсы в ближайшем образовательном учреждении, привлечение пожилых мигрантов к работе в ремесленных мастерских, существующих в каждом регионе страны.

В совокупности, вышеуказанные меры можно реализовать в одном месте, в центре социального обслуживания, где социальные работники могли бы проводить данную работу не только с иммигрантами, но также и с пожилыми, с людьми с ограниченными возможностями. Данные центры необходимы, в первую очередь, в сельской местности, именно там сосредоточена большая часть пожилых оралманов.

Рост численности пожилых мигрантов в настоящее время и в будущем оказывает заметное влияние на социальную работу, распределение ресурсов и планирование услуг, расширенное использование амбулаторных и больничных учреждений, а также на поддержку семей и ближайшего окружения пожилых людей.

Все сложные задачи, связанные с медико-социальным обслуживанием, решаются в сотрудничестве с пожилым человеком, лицами, осуществляющими за ним уход, и другими заинтересованными лицами, в частности родственниками и, возможно, ближайшим окружением. Для проведения такой работы необходимо следующее: навыки консультирования, знание ресурсов и социальных пособий, умение координировать усилия многих людей, навыки оценивания, знание законодательства, приверженность принципам партнерства и свободы выбора.

Таким образом, технологии социальной работы с пожилыми мигрантами направлены на решение социальных проблем, с которыми сталкиваются пожилые люди при смене постоянного места жительства, смягчение трудной жизненной ситуации, создание условий для реализации своих потребностей в труде, досуге, общении с семьей и окружающими. Для эффективной государственной социальной политики в отношении данной категории

граждан необходима разработка оптимальных мер и стандартов, направленных на реализацию комплекса социальных, правовых, медицинских, психологических и других мер в отношении пожилых репатриантов, влияющих в целом на миграционную политику. В целом государству и обществу необходимо создание условий, при которых возможно достойное существование пожилых мигрантов как неотъемлемой части общества.

Литература

1. Гулина М.А. Словарь-справочник по социальной работе. СПб.: Питер, 2008.
2. Закон Республики Казахстан от 22 июля 2011 г. «О миграции населения» (с последними измен. и доп. от 3 ноября 2014 г.).

3. Мирзаян Г. На пороге Серебряного века // Эксперт. 2011. № 48. С. 113–115.

4. Нуркатова Л.Т., Тезекбаева З. С. Развитие социальной политики в отношении граждан пожилого возраста в Республике Казахстан // Докл. Нац. АН. 2013. № 5. С. 110–115.

5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 сентября 2011 г. № 665. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 8 ноября 2011 г. № 7292 «Об утверждении Правил оказания иммигрантам медицинской помощи».

6. Словарь-справочник по социальной работе / Под ред. С. А. Беличевой, П. В. Бобковой. М.: Юрист, 2000. С. 179–182.

7. Технологии социального обслуживания населения / Под ред. В. Г. Попова, Е. И. Холостовой. М.: Инфра-М, 2000. С. 43.

8. Schimany P., Rühl S., Kohls M. Ältere Migrantinnen und Migranten. Entwicklungen, Lebenslagen, Perspektiven. Forschungsbericht 18. Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2012.

9. URL: <http://www.stat.gov.kz> (сайт Комитета статистики Министерства национальной экономики Республики Казахстан).

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 360–365

A.B. Yessilov, N.P. Kalashnikova

TECHNOLOGY OF SOCIAL WORK WITH ELDERLY MIGRANTS: INTERNATIONAL EXPERIENCE AND KAZAKHSTAN PRACTICE

Academy of public administration under the President of the Republic of Kazakhstan, 33, pr. Abaya, Astana 010000;
e-mail: esilov@gmail.com

The article explores the social problems faced by elderly migrants, in particular the elderly immigrants (oralmans), presents the experience of the EU countries for the social support to them, shows aspects of social work with elderly migrants and gives some recommendations on social protection of elderly migrants in Kazakhstan.

Key words: *social work, social policy, technology of social work, elderly migrants, aging population, immigrants (oralmans)*

А. Г. Соловьёв¹, И. А. Новикова², В. В. Местечко³

ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17;

³ Архангельский психоневрологический диспансер, 163000 Архангельск, пр. Ломоносова, 271

В статье представлены рекомендации по диагностике когнитивной сферы у лиц пожилого возраста. Предложен алгоритм диагностики когнитивных нарушений, включающий четыре этапа (клинико-психопатологический, экспресс-психодиагностический, клинико-психодиагностический, инструментально-диагностический), который может быть использован для выявления лиц пожилого возраста с донологическими формами когнитивных нарушений и осуществления первичной и вторичной профилактической работы. Определение степени выраженности когнитивных нарушений (легкая, умеренная, тяжелая) у лиц пожилого возраста позволяет рекомендовать дальнейшие направления лечебно-реабилитационной помощи. Рекомендации могут быть использованы в деятельности врачей общесоматической практики.

Ключевые слова: диагностика, когнитивные расстройства, лица пожилого возраста

В настоящее время практически во всех странах мира происходит значительное увеличение пожилого контингента населения. $\frac{1}{5}$ часть населения — это лица старше 60 лет. Низкий уровень рождаемости в РФ приводит к росту числа лиц пожилого возраста (более 17 %) [15, 20].

Большинство авторов говорят о высокой частоте распространенности психических расстройств в пожилом возрасте, составляющей 40–74 % [8, 9, 16, 17, 21]. Среди пациентов старше 60 лет, посещающих общесоматическую поликлинику, они составляют до 50 на 1 000 населения [5].

В последние годы первостепенное значение приобретает оценка психического здоровья лиц пожилого возраста [11, 18]. В связи с этим необходим поиск наиболее оптимальных решений диагностики и, в первую очередь, нарушений когнитивной сферы. Цель исследования — разработка рекомендаций по диагностике состояния когнитивной сферы у лиц пожилого возраста.

Когнитивные расстройства — это наличие нарушений одной или нескольких когнитивных

функций. Они возникают вследствие различных заболеваний головного мозга (церебральный атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, старческое слабоумие, болезнь Паркинсона и др.) и влияют на эффективность профессиональной, бытовой и социальной адаптации. Своевременная диагностика когнитивных расстройств помогает предупредить развитие заболеваний и принять необходимые меры для предотвращения прогрессирования болезни.

Традиционно к когнитивным функциям относят наиболее сложные функции головного мозга, такие как память, внимание, речь, интеллект, мышление и др. Память — одна из основных высших мозговых функций, включающая совокупность процессов, обеспечивающих восприятие, хранение, воспроизведение и забывание информации. Под забыванием понимается или безвозвратная утрата информации, или невозможность ее извлечения при обычных условиях. Снижение памяти — один из наиболее распространенных симптомов, с которым регулярно встречаются врачи общей практики.

Именно снижение памяти в первую очередь беспокоит пожилого человека и постепенно начинает мешать осуществлению нормальной жизнедеятельности. По данным литературы, повышенную забывчивость отмечают у себя не менее 50 % людей старше 50 лет и не менее 75 % — старше 70 лет [1]. В начале заболевания нарушается кратковременная память на недавние события, а также могут беспокоить неуверенность, страх, снижение настроения, изменения поведения. Снижение памяти проявляется в мелочах, таких как пропущенные встречи, потерянные предметы, когда человек забывает, зачем пришел в комнату. Многие из этих симптомов могут быть выявлены с помощью специальной диагностики, позволяющей сказать, являются ли данные жалобы проявлениями того или иного заболевания головного мозга.

Наряду с нарушением памяти, у больных отмечают также трудности концентрации внимания, повышенную утомляемость, эмоциональную лабильность, снижение способности к сосредоточению. Последнее тесно связано с расстройством внимания, характеризуется неспособностью фиксировать внимание на определенном виде деятельности или выделять нужную информацию из серии разных стимулов [23].

Нарушения внимания являются болезненными расстройствами, в разной мере наблюдающиеся при органических поражениях мозга. Они характеризуются неадекватными изменениями направленности, избирательности деятельности и координации отдельных действий; могут проявляться в сужении объема внимания, в его неустойчивости (отвлекаемость на побочные раздражители).

Расстройство речи — это распад речевых навыков, связанный с органическими заболеваниями. Например, при инсульте или динамических нарушениях кровообращения, нервно-психических заболеваниях с проявлениями слабоумия могут нарушаться функции речи, счета и письма. Больные путают слова, меняют в них местами слоги, постепенно теряют способность к произвольной речи, появляется эхолалия — повторение сказанного другими.

Нарушения речи (афазии) чаще всего развиваются при патологии лобных или височно-теменных отделов головного мозга. При этом поражение височно-теменных отделов приводит к расстройствам понимания речи, а при патологии лобных долей первично нарушается способность выражать свои мысли с помощью речевых высказываний [7].

Если заболевание вовремя не распознано и адекватное лечение не назначено, потеря познавательных функций постепенно прогрессирует, приводя, в конечном итоге, к развитию деменции. В этом случае нарушения когнитивных функций выражены настолько, что приводят к затруднениям в обычной для больного бытовой, профессиональной и социальной деятельности.

Можно выделить следующие последствия когнитивных нарушений у пожилых: сложности при выполнении договоренностей и выполнении простых действий в быту; неспособность согласовать предложения в обычной речи; значительное изменение почерка; недостаточная концентрация внимания; чувство чрезмерного напряжения, раздражительность; быстрая утомляемость; угнетенное настроение; снижение круга интересов и др. [22].

При нормальном старении уязвимыми являются: быстрота реакции на внешние стимулы, способность к концентрации внимания, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой. При этом остаются сохраненными память на отдаленные события жизни и приобретенные в прошлом навыки, ориентировка во времени и пространстве, адекватная оценка собственной личности, восприятие, речь, счет, мышление и др. При появлении отчетливых нарушений этих функций они должны рассматриваться как признаки патологии головного мозга. Однако необходимо отметить, что возрастные изменения познавательных функций не являются обязательными признаками нормального старения.

Возраст может рассматриваться как причина относительно небольшого и не прогрессирующего ухудшения памяти и внимания. Уже после 45 лет наблюдается снижение этих функций, однако характер и степень этого снижения могут широко варьироваться. Возникновение легких нарушений памяти у пожилых связано с замедлением обработки информации, что приводит к трудностям в приобретении новых знаний и навыков.

Существуют серьезные проблемы, связанные с несвоевременной диагностикой когнитивных расстройств. Как правило, пациенты обращаются за медицинской помощью с уже сформированными крайне тяжелыми нарушениями и существенно утраченными навыками самообслуживания. В этой ситуации возможности помощи пациентам весьма ограничены.

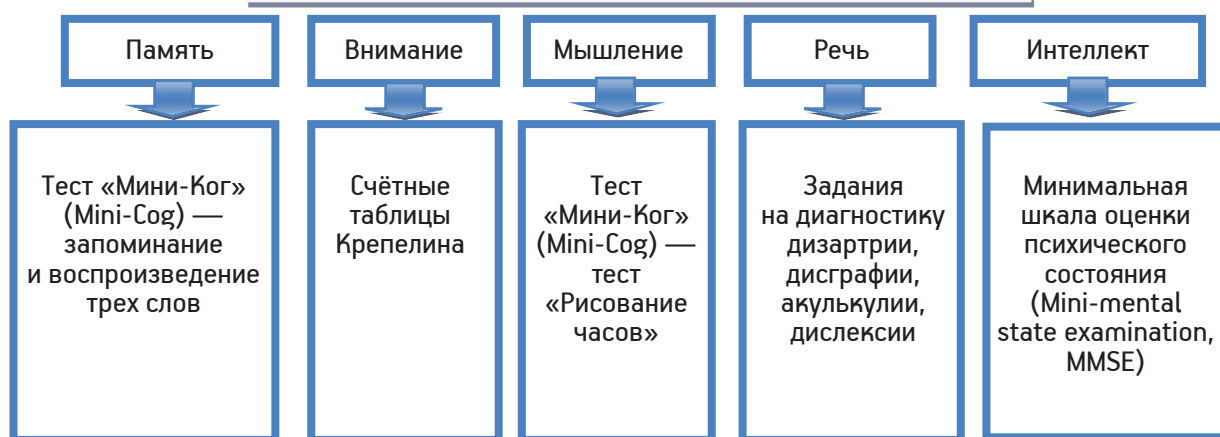
Психодиагностика когнитивных расстройств должна быть проведена как можно раньше, так как терапия, особенно на ранних этапах развития заболевания, имеет существенные шансы на успех. Именно поэтому необходима своевременная диагностика когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста для профилактики и лечения деменции с использованием психопатологического обследования, психодиагностических методик и инструментальных методов исследования.

На рисунке представлен алгоритм диагностики когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями должно начинаться со сбора жалоб. Жалобы на снижение памяти или уменьшение умственной работоспособности являются основанием для патопсихологического обследования. Такие жалобы могут исходить как от самого пациента, так и от его родственников или ближайшего окружения. Последнее является более надежным диагности-

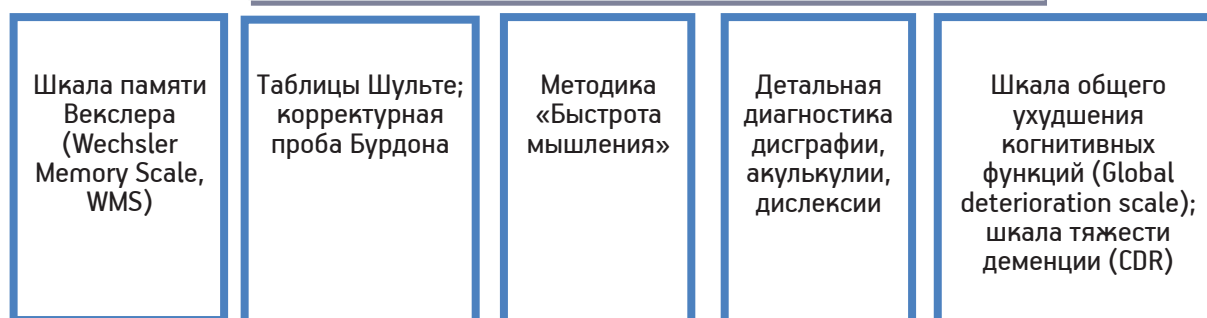
1 этап — клинико-психопатологический

- Жалобы на снижение памяти или уменьшение умственной работоспособности от пациента и/или его родственников и ближайшего окружения
- Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения
- Наличие когнитивных нарушений, которые ограничивают обычную повседневную деятельность пациента (работа, хобби, социальные связи, быт, самообслуживание)

2 этап — экспресс-психодиагностический



3 этап — клинико-психодиагностический



4 этап — инструментально-диагностический

Исследования неврологического статуса
Проведение КТ или МРТ головного мозга
Ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи
Консультация психиатра

ческим признаком, так как самооценка пациентом состояния своих когнитивных функций не всегда объективна [22]. Самой частой причиной субъективных жалоб на снижение памяти при отсутствии объективного подтверждения являются эмоциональные расстройства в виде повышенной тревожности или снижения фона настроения.

При работе с пациентами пожилого возраста необходимо иметь определенную настороженность в отношении когнитивных нарушений. Исследование когнитивных функций необходимо в следующих случаях: если пациент активно предъявляет жалобы на снижение памяти или трудности концентрации внимания; родственники отмечают у него в последнее время снижение когнитивной функции; пациент не может самостоятельно и полно рассказать свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача.

Для исследования когнитивных функций можно использовать психодиагностические методы. В качестве простейшей скрининг-диагностики может быть рекомендована методика Мини-Ког (Mini-Cog) [6]. Главное преимущество ее заключается в высокой информативности при одновременной простоте и быстроте, что очень важно для врачей общесоматической сети. Чувствительность теста составляет 99%, специфичность — 93%. Выполнение теста пациентом занимает около 3 мин, а интерпретация результатов крайне проста. Методику Mini-Cog можно использовать для диагностики сосудистых и первичных дегенеративных когнитивных нарушений, она включает пробы на память и «лобные» функции (тест «рисования часов»). Тест достаточно легко использовать у лиц с нарушениями речи, языковым барьером.

Для диагностики нарушений речи можно проводить оценку наличия дизартрии (нарушение произношения вследствие расстройств иннервации речевого аппарата, возникающее в результате поражения нервной системы — речь смазанная, глухая, часто с носовым оттенком — «говорит, как с кашей во рту»), дисграфии (нарушенное письмо — диагностируется по заданию: написать свои имя, отчество, фамилию), акулькулии (нарушение счета — можно оценивать по заданию: назвать числа и провести счетные операции), дислексии (нарушение чтения — исследуют путем чтения букв, слов, коротких рассказов).

В табл. 1 представлено более полное описание методик, рекомендуемых для диагностики когнитивной сферы у лиц пожилого возраста.

При наличии объективного подтверждения когнитивных нарушений следует постараться установить их причину, то есть клинический диагноз. Нужно иметь в виду, что когнитивные расстройства не всегда являются проявлением первичного заболевания головного мозга. Деменция или менее тяжёлые нарушения могут возникать в результате системных дисметаболических расстройств, которые, в свою очередь, являются осложнением различных эндокринных или соматических заболеваний. Чаще всего когнитивные расстройства дисметаболической природы связаны с гипотиреозом, заболеваниями печени или почек, дефицитом витамина B_{12} или фолиевой кислоты. В связи с этим, выявление деменции или менее тяжёлых когнитивных нарушений требует всесторонней оценки состояния здоровья пациента и лечения сопутствующих соматических и эндокринных заболеваний [2, 24].

Наличие когнитивных нарушений требует исследования неврологического статуса и проведения КТ или МРТ головного мозга.

Неврологический диагноз базируется на особенностях когнитивных расстройств, характере сопутствующей очаговой неврологической симптоматики и данных нейровизуализации. Преобладание в клинической картине нарушений памяти, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и атрофия гиппокампа на МРТ свойственны для болезни Альцгеймера. Относительная сохранность памяти на события жизни, выраженная неврологическая симптоматика и инфаркты мозга на МРТ свидетельствуют о сосудистой причине когнитивных нарушений. Сочетание указанных клинических признаков может указывать на смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные расстройства. Более редкие причины когнитивных расстройств имеют специфические психодиагностические и неврологические особенности, которые в большинстве случаев позволяют правильно поставить диагноз [1].

Для количественной оценки интеллекта имеются различные тесты. Наибольшее распространение получили: шкала интеллекта Векслера для взрослых (позволяет определить IQ для вербальных и невербальных навыков), Денверский тест и др. [13].

Нужно иметь в виду, что при некоторых психических заболеваниях (особенно при депрессии) может наблюдаться заниженная величина IQ, в то же время тестирование является единственным методом оценки интеллекта. При четком понима-

Методики, рекомендуемые для диагностики

Методика	Предмет исследования	Число заданий	Время тестирования
Тест «Мини-Ког» (Mini-Cog)	Когнитивные функции (деменция)	3 задания	3 мин
Тест «Рисование часов»	Деменция	Задание	15–20 мин
Счётные таблицы Крепелина	Определение умственной работоспособности и выявление утомляемости	–	5–10 мин
Минимальная шкала оценки психического состояния (Mini-mental state examination, MMSE)	Когнитивные функции (деменция)	6 заданий	7–8 мин
Шкала общего ухудшения когнитивных функций (Global deterioration scale, GDS)	Когнитивные функции (деменция)	7 пунктов	5–7 мин
Шкала тяжести деменции (CDR)	Определение тяжести деменции	Оценка признаков (проводит врач)	5–10 мин
Модифицированная оценка ишемии (MIS)	Определение степени ишемии	Оценка признаков (проводит врач)	2–3 мин
Таблицы Шульце	Определение устойчивости внимания и динамики работоспособности	5 таблиц	5–10 мин
Корректирующая проба Бурдона	Концентрация, устойчивость, переключаемость внимания	–	5–10 мин
Методика «Быстрота мышления»	Быстрота мышления и подвижность нервных процессов	38 слов	3 мин
Шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS)	Механическая, смысловая и ассоциативная память	7 субтестов	20–30 мин

нии всех ограничений имеющихся тестов они могут быть использованы для обследования и динамического наблюдения больных с интеллектуальными расстройствами.

При диагностике важно определить и степень когнитивных нарушений. Так, по классификации Н. Н. Яхно [22, 23], можно выделить легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. С учетом данных литературы и наших собственных исследований [18] представляется целесообразным выделить диагностических критериев степени тяжести когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста (табл. 2).

Легкие когнитивные расстройства — это субъективное и/или объективное снижение когнитивных функций различного характера, обусловленное возрастными или патологическими изменениями головного мозга, значимо не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе наиболее сложные ее виды. При данных расстройствах страдают такие характеристики когнитивных процессов, как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память.

когнитивной сферы у лиц пожилого возраста

Показатели шкал	Автор методики
Метод включает оценку кратковременной памяти (запоминание и воспроизведение трех слов) и зрительно-пространственной координации (тест «Рисование часов»). Если пациент не назвал три слова либо назвал только 1–2 слова, то предполагают деменцию. Если допущены ошибки в тесте «Рисование часов», то предполагают деменцию. Если часы и стрелки нарисованы правильно – деменции нет	J. Scanlan, S. Borson [32]
Ошибки оценивают количественно по 10-балльной шкале. Результат менее 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных расстройств	S. Lovestone, S. Gauthier [28]
Отмечая, сколько правильных сложений выполнил испытуемый и сколько допустил ошибок за каждые 20 с, можно построить график работоспособности	E. Kraepelin [4]
При значениях 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения; 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов — тяжелая деменция	M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh [26]
Эта семизначная шкала оценки степени тяжести деменции – от отсутствия изменений (0) до максимально тяжелой стадии (7) через промежуточные стадии нарастания тяжести расстройств. Критериями установления деменции служат 4 балла и более	B. Reisberg, S. H. Ferris, De M. J. Leon et al. [31]
Таблица, в которой представлено описание нарушений функций (памяти, ориентировки, суждений и логических конструкций, социальных взаимодействий, повседневной активности, самообслуживания) при различных стадиях деменции (CDR-0; CDR-0,5; CDR-1; CDR-2; CDR-3)	J. C. Morris [29]
Проводят оценку восьми признаков. 4 балла и выше — наличие ишемии	V. C. Hachinski [27]
Таблицы, в которых расположены в случайном порядке цифры от 1 до 25. Задание испытуемому: показать и назвать в заданной последовательности (возрастающей от 1 до 25 или убывающей от 25 до 1) все цифры. Норма времени на одну таблицу — 40–50 с. Определяют показатели: 1) превышение нормативного времени, затраченного на указывание и называние ряда цифр в таблицах; 2) изменение временных показателей по всем таблицам в процессе обследования	W. Schulte [10]
Результаты оценивают по числу пропущенных незачеркнутых знаков, по времени выполнения или по числу просмотренных знаков. Характеристика качества и темпа выполнения выражается числом проработанных строк и числом допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал работы. Оценивают концентрацию, устойчивость и переключаемость внимания	Б. Бурдон [3]
Показателем быстроты мышления и одновременно показателем подвижности нервных процессов выступает число составленных слов: менее 20 слов – низкая быстрота мышления и подвижность нервных процессов; 21–30 слов – средняя быстрота мышления и подвижность нервных процессов; 31 слово и более – высокая быстрота мышления и подвижность нервных процессов	Т. А. Ратанова, Н. Ф. Шляхта [14]
Дает возможность сопоставить слуховую и зрительную, кратковременную и долгосрочную память. Вычисляются абсолютные показатели и с поправкой на возраст — скорректированный показатель памяти	D. Wechsler (адаптирована А. Ю. Панасюк) [12]

На этой стадии когнитивные расстройства значимо не затрудняют профессиональную и социальную активность, но их можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента и путем детального психологического исследования.

Термин «умеренные когнитивные расстройства» был предложен для описания предметных стадий болезни Альцгеймера. Этот термин используют для описания когнитивных нарушений различной этиологии, явно выходящих за рамки возрастной нормы, но не достигающих выраженности деменции. Умеренные когнитивные расстройства — это снижение в одной или нескольких

когнитивных сферах в результате органического заболевания головного мозга, не приводящее к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но затрудняющее сложные и необычные для пациента виды деятельности [22, 25]. В настоящее время для диагностики умеренных когнитивных расстройств наиболее часто используют модифицированные диагностические критерии [30].

Наиболее распространенным видом тяжелых когнитивных нарушений является деменция. Деменция — это приобретенное стойкое нарушение когнитивных функций в результате органи-

Диагностические критерии когнитивных расстройств

Степень когнитивного расстройства	Диагностические критерии
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> • Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности • Когнитивные нарушения, выявленные при клиническом и психологическом исследовании • Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции — по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) не менее 28 баллов • Отсутствие нарушений повседневной деятельности
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные нарушения по словам пациента и/или его ближайшего окружения • Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения • Объективные свидетельства нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи тестов • Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности (могут отмечаться нарушения сложных видов деятельности)
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные нарушения, которые ограничивают обычную повседневную деятельность пациента (работа, хобби, социальные связи, быт, самообслуживание) • Наличие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции — результат оценки по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) менее 20 баллов

ческого заболевания головного мозга различной этиологии, проявляющееся расстройствами в двух когнитивных сферах и более (память, внимание, речь и др.) при нормальном сознании и уровне бодрствования, приводящее к нарушению бытовой и/или социальной и профессиональной адаптации пациента [19, 23]. На этапе деменции пациент полностью или частично утрачивает свою независимость и самостоятельность, нередко нуждается в постороннем уходе.

Выводы

Предлагаемый нами алгоритм диагностики когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, включающий четыре этапа (клинико-психопатологический, экспресс-психодиагностический, клинико-психодиагностический, инструментально-диагностический) может быть использован для выявления лиц пожилого возраста с донологическими формами когнитивных нарушений, что будет способствовать получению более точной картины распространенности когнитивной патологии в пожилом возрасте и осуществлению ранней профилактической работы.

Определение степени когнитивных нарушений (легкая, умеренная, тяжелая) у лиц пожилого возраста позволяет рекомендовать дальнейшую лечебно-реабилитационную помощь больным.

Разработанные рекомендации могут быть использованы в деятельности не только врача-психиатра и психотерапевта, но и в общесоматиче-

ской практике (терапевтами, врачами общей практики, невропатологами).

Литература

1. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврол. журн. 2004. № 2. С. 30–35.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАРМед, 2003.
3. *Корректурная проба* (Тест Бурдона) // В сб.: Альманах психологических тестов. М.: КСП, 1995. С.107–111.
4. Крепелин Э. Введение в психиатрическую клинику. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2004.
5. Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Клинические особенности психических расстройств у лиц пожилого возраста в общемедицинской практике // Сибир. вестн. психиатр. и наркол. 2005. № 3. С. 81–84.
6. Локшина А.Б. Недементные когнитивные расстройства в пожилом возрасте: современные подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013. № 2 (15). С. 34–40.
7. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973.
8. Максимова Н.Е. Психические расстройства у лиц пожилого возраста: Автореф. докт. мед. наук. М., 2007.
9. Местечко В.В., Соловьёв А.Г., Новикова И.А. Эпидемиологическая характеристика непсихотических психических расстройств у лиц пожилого возраста в Архангельской области // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 654–660.
10. Методика «Таблицы Шульце» // В сб.: Альманах психологических тестов. М.: КСП, 1995. С. 112–116.
11. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Осипова В.А., Захарченко Д.В. Ранняя диагностика коморбидных психических расстройств в пожилом возрасте. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2011.
12. Панасюк А.Ю. Адаптированный вариант методики Д. Векслера. М.: НИИ психиатрии МЗ РФ, 1973.
13. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учеб. пособие. Самара: БАХРАХ-М, 2001.

14. Ратанова Т.А., Шляхта Н.Ф. Психодиагностические методы изучения личности. М.: МПСИ, 2000.
15. *Российский статистический ежегодник*. 2011: Стат. сб. М.: Росстат, 2011.
16. Семке В.Я., Цыганков Б.Д., Одарченко С.С. Основы пограничной геронтопсихиатрии. М.: Медицина, 2006.
17. Сиденкова А.П. Когнитивные расстройства позднего возраста — актуальная медицинская, социальная и психологическая проблема современности // Урал. мед. журн. 2010. № 9. С. 6–9.
18. Соловьев А.Г., Новикова И.А., Местечко В.В. Диагностика психического состояния лиц пожилого возраста: Метод. рекомендации. Архангельск: СГМУ, 2014.
19. Фернандес Р., Самуэльс М. Неврология (пер. с англ.) / Под ред. М. Самуэльса. М.: Практика, 1997.
20. Филатова С.А., Безденежная Л.П., Андреева Л.С. Геронтология: Учебник. Ростов н/Д: Феникс, 2009.
21. Ястребов В.С., Зозуля Т.В. Современная модель медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста // Журн. неврол. и психиатр. 2001. Т. 101. № 9. С. 4–9.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журнал неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. № 2. С. 58–62.
23. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
24. Blass J.B. Metabolic dementias // In: Aging of the brain and dementia. Aging. Vol. 13. Ed. By L. Amaducci et al. N.Y.: Raven Press, 1980. P. 261–170.
25. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Amer. Ger. Soc. 2000. Vol. 48. № 7. P. 775–782.
26. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. psychiat. Res. 1975. Vol. 12 (3). P. 189–198.
27. Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E. et al. Cerebral blood-flow indementia // Arch. Neurol. 1975. Vol. 32. P. 632–637.
28. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001. P. 168.
29. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 2412–2414.
30. Petersen R. S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Res. Pract. Alzheimer's dis. 2005. Vol. 10. P. 24–32.
31. Reisberg B., Ferris S.H., De Leon M.J. et al. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia // Amer. J. Psychiat. 1982. Vol. 139. P. 1136–1139.
32. Scanlan J., Borson S. The Mini-Cog: receiver operating characteristics with expert and naive raters // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2001. Vol. 16. P. 216–222.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 366–373

A. G. Soloviev¹, I. A. Novikova², V. V. Mestechko³

DIAGNOSIS COGNITION IN ELDERLY

¹ Northern State Medical University, 51, Troitsky pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: ASoloviev@nsmu.ru;² M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, 17, Nab. Severnaya Dvina, Arkhangelsk 163002;³ Arkhangelsk Psychoneurologic Dispensary, 271, pr. Lomonosova, Arkhangelsk 163000

This article provides recommendations for the diagnosis of cognitive in the elderly. An algorithm for the diagnosis of cognitive impairment, including four stages (clinical psychopathological, express psychodiagnostic, clinical psycho-diagnostic, instrumental), which can be used to identify elderly patients with preclinical forms of cognitive impairment and implementation of primary and secondary prevention efforts is presented; determination of the degree of cognitive impairment (mild, moderate, severe) in the elderly can recommend the future directions of medical and rehabilitation care. Recommendations can be used to provide guidance to general practitioners.

Key words: *diagnosis, cognitive disorders, the elderly*

В. А. Заплутанов¹, А. А. Спикина², В. Г. Белов², Ю. А. Парфёнов², Е. В. Ермишин²

ВОЗРАСТНАЯ СПЕЦИФИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С УЧЕТОМ ИХ АКМЕОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

¹ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14; ² Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178 Санкт-Петербург, В. О., 12-я линия, 13; e-mail: my-internet@yandex.ru

Алкоголизм у лиц пожилого возраста определяет протрагированный характер патологического влечения к этанолу в постабстинентном периоде, ограничивает арсенал активной психофармакотерапии и актуализирует поиск новых медикаментозных терапевтических стратегий. Результаты исследования показали, что включение препарата «Ремаксол» в комплексную терапию клинических проявлений патологического влечения к этанолу в постабстинентный период при ассоциированных формах алкоголизма в пожилом возрасте обеспечивает лучшую по отношению к традиционной терапии динамику редукции соматовегетативных и неврологических проявлений алкогольного абстинентного синдрома, а также основных компонентов патологического влечения к алкоголю, позволяя повысить эффективность амбулаторного лечения на этапе формирования ремиссии заболевания. Длительность ремиссии психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя у пациентов пожилого возраста, помимо психофармакотерапии, обусловлена такими социально-психологическими факторами и акмеологическими особенностями, как уровень образования, лидерский потенциал, выраженная социальная активность, высокий уровень социального интеллекта и его реализация, отсутствие напряженного внутриличностного конфликта, высокий уровень пластичности и активности.

Ключевые слова: зависимое поведение, алкоголизм, Ремаксол, психопатологические проявления, акмеологические особенности, пожилой возраст, эффективность терапии алкоголизма

Старение и ассоциированные с возрастом болезни в последние годы вызывают бурную дискуссию [1–6, 11–13]. Многочисленным социальным последствиям различных заболеваний пожилых посвящено значительное количество исследований. Прогрессирующий процесс постарения населения приводит к нарастанию абсолютного количества злоупотребляющих алкоголем в данной возрастной группе. Распространенность бытового пьянства и синдрома зависимости от алкоголя у лиц старше

60 лет в разных странах составляет от 2 до 10–20% [5, 11–13]. Алкоголизм в пожилом возрасте является третьим по распространенности психиатрическим диагнозом [1, 5, 12, 13]. В качестве необходимых условий, способствующих становлению, формированию и малигнизации патологического синдрома алкогольной зависимости, чаще всего способны выступать комплексы взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов психологического, социального и биологического (включая генетически обусловленные) порядка, детерминирующих возникновение на биохимической, нейрофизиологической, психологической и социальной платформе индивида непреодолимого влечения к алкогольсодержащим субстанциям [1–6, 13].

Развитие алкогольной зависимости предопределено некоторыми медико-социальными и психологическими особенностями, связанными с изменением положения в обществе, социального функционирования после выхода на пенсию. Проблема самореализации в старости является не только научно актуальной, но и жизненно значимой, поскольку традиционно старость воспринимается как возраст печали, потеря, тоски и одиночества. В то же время, геронтопсихология рассматривает старость как возраст развития. Пожилой возраст отличает особое предназначение, специфическая роль в системе жизненного цикла человека: именно старость обеспечивает связь времен и поколений, очерчивает общую линию развития личности. Анализ литературных источников показал существование целого ряда вопросов, касающихся как клинко-социальных, так и терапевтических особенностей алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста, которые нуждаются в специальном изучении [5, 7, 9, 11, 12]. Недостаточная освещенность особенностей метаболической терапии у лиц пожилого возраста с учетом их акмеологических

особенностей и предопределила цель настоящего исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, у которых в соответствии с МКБ-10 выявлены алкогольная зависимость, алкогольный абстинентный синдром (ААС), психические и поведенческие расстройства, связанные с алкогольной зависимостью. Из обследования были исключены больные с явным наследственным отягощением, перенесшие экзогенно-органические воздействия и заболевания, с сопутствующей психической и соматической патологией, не являющейся следствием длительной хронической алкогольной интоксикации, а также при выраженном ухудшении состояния или отказе больного от терапии.

Критерии включения:

- общая длительность наблюдения не менее 3 лет, акмеологические особенности и их динамика; в среднем конечная длительность исследования больных составила 3 мес;
- однородность контрольной и опытной групп по полу и возрасту; в задачи исследования не входило изучение особенностей женского алкоголизма, поскольку это, как известно, самостоятельная большая проблема;
- однородность выборок по этапам развития болезни;
- соответствие клинических проявлений диагностическим критериям МКБ-10 — «синдрому зависимости» (F10.2), в том числе с абстиненцией, то есть «состоянием отмены» (F10.3).

Комплексное исследование включало клинко-психопатологическое обследование 87 мужчин (средний возраст $60,2 \pm 5,4$ года), проходящих лечение в дневном стационаре наркологического отделения Городской поликлиники № 91. Длительность заболевания у пациентов — 10–20 лет. У большинства из них темп прогрессивности заболевания квалифицировали как средний. Тяжесть заболевания у пациентов была диагностирована как переходная (II–III) стадия заболевания. Клинические проявления алкогольной зависимости у больных характеризовались тенденцией к снижению толерантности, употреблением алкоголя в форме перемежающегося или постоянного пьянства, выраженным патологическим влечением к алкоголю, развернутым ААС с преобладанием соматоневрологических и психических нарушений.

Первый этап исследования включал анализ медицинской документации и результатов психодиагностического обследования пациентов пожилого возраста наркологического отделения в период с 2011 по 2014 г. по материалам отчетов Городской поликлиники № 91.

Наряду с клиническим методом исследования, для количественного измерения состояния пациентов и результатов терапии использовали следующие методики [10–13]:

- Шкалы количественной оценки структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом В.В.Альтшулера, Н.В.Чердниченко;
- Шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д.Майкова, Т.Г.Чертова;
- Самоактуализационный тест (САТ) Л.Я.Гозмача;
- Методика определения ценностных ориентаций М.Рокича;
- Шкала депрессии Бека;
- Опросник «СУПОС-8», анкета оценки психоэмоционального состояния О.Микшека.

На втором этапе исследования все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от акмеологических особенностей и проводимой терапии: 1-я ($n=21$, средний возраст $65,1 \pm 3,4$ года) и 2-я ($n=22$, средний возраст $61,2 \pm 3,3$ года) — пациенты с высоким уровнем акмеологического развития; 3-я ($n=19$, средний возраст $66,1 \pm 2,4$ года) и 4-я ($n=25$, средний возраст $63,3 \pm 2,1$ года) — с низким уровнем.

Пациенты 1-й и 3-й групп получали стандартную метаболическую терапию ААС и постабстинентных расстройств, которая включала:

- коррекцию водно-электролитных нарушений;
- инфузионную терапию кристаллоидными растворами;
- витаминотерапию и симптоматическую терапию, направленную на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений;
- профилактическую терапию больных с повышенной судорожной готовностью (сосудистой энцефалопатией в анамнезе).

Пациенты 2-й и 4-й групп получали метаболическую терапию препаратом «Ремаксол».

На всем протяжении клинического исследования с больными проводили индивидуальную рациональную психотерапию.

Обследование больных с изучением динамики купирования психопатологической и соматоневрологической абстинентной симптоматики осуществ-

вляли в день поступления, в дальнейшем — на 4-й, 7-й и 10-й дни лечения в дневном стационаре.

Третий этап исследования предполагал оценку отсроченных результатов терапии синдрома зависимости от алкоголя у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей через 3 мес после метаболической терапии.

Клинико-психопатологическое изучение больных, включая субъективный и объективный анамнезы, метод экспертных оценок, особенности развития и динамики болезни, проводили в соответствии с принципами, разработанными А. В. Снежневским (1999), Н. I. Kaplanet, В. J. Sadok (1996) и другими исследователями клинического метода в психиатрии. Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергали статистической обработке по стандартным программам для персональных компьютеров (SPSS, Statistica-6) [8].

Результаты и обсуждение

Диапазон терапевтической эффективности препарата «Ремаксол» анализировали с учетом динамики всех структурных составляющих ААС — психопатологических, соматовегетативных и неврологических расстройств у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. При оценке эффективности терапии препаратом «Ремаксол» учитывали, что его назначение происходило в комплексе с психотропными препаратами (транквилизаторами и антиконвульсантами), а также что наиболее важной задачей терапии ААС является быстрое проведение детоксикаци-

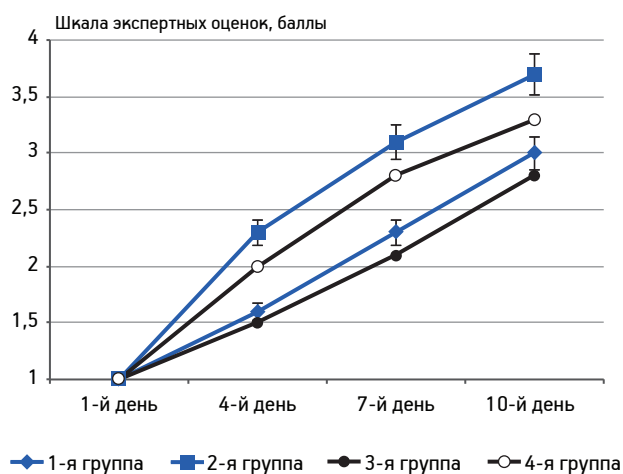


Рис. 1. Динамика рейтинга баллов шкалы экспертных оценок эффективности терапии алкогольного абстинентного синдрома у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей

онных мер, включающих, наряду с купированием прямого токсического воздействия алкоголя на различные органы и системы, редукцию когнитивных, соматовегетативных и неврологических нарушений, возникающих при хронической интоксикации этанолом.

Сравнительный анализ использования терапевтической схемы с применением препарата «Ремаксол» и стандартной фармакотерапии ААС показал большую эффективность инфузионного введения «Ремаксолола» в рамках проводившихся дезинтоксикационных мер в обеих исследуемых группах.

По критериям экспертных оценок эффективности терапии ААС (рис. 1), во 2-й и 4-й группах, принимающих «Ремаксол», улучшение психофизического состояния наступало значительно быстрее — уже с 3–4-го дня терапии, в то время как в контрольной группе — к 7–8-му дню лечения.

В группах пациентов, получающих «Ремаксол», положительная динамика показателей соматовегетативных расстройств в структуре ААС достоверно различалась от динамики данной симптоматики у пациентов, получающих стандартную терапию, уже на 4-й день: нормализовался сон, выровнялся фон настроения, уменьшилось влечение к алкоголю. На 10-й день терапии препаратом «Ремаксол» по результатам проведенного обследования отмечали значительно лучший терапевтический ответ, чем у пациентов 1-й и 3-й групп. Все пациенты были более активны, контактны, менее эмоционально лабильны и раздражительны, отмечали улучшение настроения, повышение энергетического потенциала, принимали активное участие в процессе лечения, охотно посещали психотерапевтические сессии. Наилучшие результаты были отмечены во 2-й группе пациентов с высоким уровнем акмеологического развития.

В процессе клинического исследования при терапии Ремаксолом у пациентов не было обнаружено его влияния на психопатологическую симптоматику в структуре ААС. Редукция таких расстройств, как влечение к алкоголю (осознанное), психомоторное возбуждение (легкой или средней степени выраженности), тревога, идеомоторная заторможенность (связанная как с постинтоксикационным состоянием, так и с приемом психотропных препаратов), происходила, в большинстве случаев, к 7–10-му дню терапии.

Неврологические расстройства под влиянием Ремаксолола купировались медленнее, чем вегетативные нарушения, но их редукция также проис-

ходила достаточно быстро — к 7-му дню терапии. Достоверные различия между группами отмечали лишь в отношении таких симптомов, как нарушение выполнения координационных проб и атаксия. Во всех группах эта симптоматика подвергалась значительной редукции уже к 10-му дню терапии.

При клинической оценке влияния Ремаксол на динамику компонентов патологического влечения к этанолу в постабстинентном периоде по шкале количественной оценки структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у обследованных пациентов установлено, что, в первую очередь, достигается значимое снижение выраженности аффективных проявлений, особенно у пациентов с высоким уровнем акмеологического развития. В 1-й день терапии выраженность аффективного компонента патологического влечения составила 10,4 балла в 1-й группе и 10,3 балла —

во 2-й, 10,6 — в 3-й, 10,4 — в 4-й; на 4-й день терапии — соответственно, 7,3; 7,1; 7,5; 7,4 балла; на 7-й день терапии зафиксировано снижение выраженности аффективных проявлений: в 1-й группе — до 6,2; во 2-й — до 5,1; в 3-й — до 6,4; в 4-й — до 6,2 балла (достоверность различий при $p < 0,05$); на 10-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности аффективных проявлений: в 1-й группе — до 4,4; во 2-й — до 3,3*; в 3-й — до 4,7; в 4-й — 3,5 балла (* достоверность различий при $p < 0,05$), рис. 2.

Следует отметить, что во всех группах пациентов вслед за снижением уровня аффективной патологии плавно редуцировались и другие симптомы патологического влечения к этанолу (нарушения сна, аппетит, мимические реакции), однако у пациентов, в состав метаболической терапии которых входил препарат «Ремаксол», к 10-му дню темпы

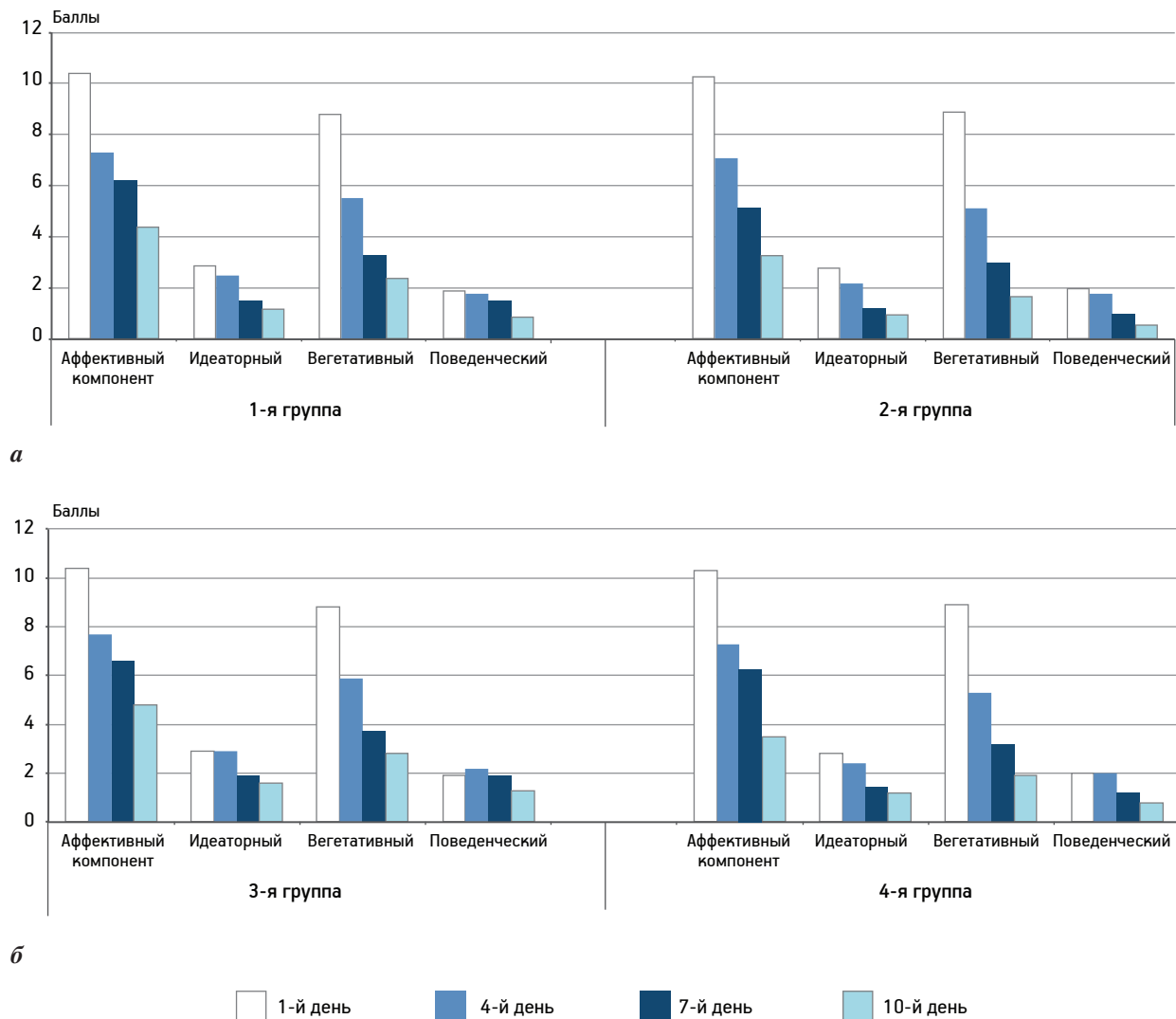


Рис. 2. Терапевтическая динамика выраженности компонентов синдрома патологического влечения к этанолу у пациентов пожилого возраста с высоким (а) и низким (б) уровнем акмеологического развития по шкале В.Б.Альтшулера

редукции компонентов патологического влечения значительно опережали группы со стандартной терапией. Больные становились двигателью более активными, выравнивалось настроение, но сохранялись жалобы на ангедонию, сниженную работоспособность, плохую концентрацию внимания, общесоматические расстройства.

Таким образом, коррекция психопатологических проявлений с использованием препарата «Ремаксол» позволяет достичь редукции как вегетативных проявлений синдрома зависимости от алкоголя, так и аффективной патологии, сопряженной с аддиктивным поведением, у обследуемых пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. Наилучшие результаты терапии алкогольной зависимости были получены у пациентов с высоким уровнем акмеологического развития на фоне применения препарата «Ремаксол».

Анализ катамнестических данных 87 пациентов позволил выявить долгосрочные закономерности результатов разных терапевтических подходов в лечении синдрома зависимости от алкоголя у пациентов пожилого возраста во II–III стадии зависимости (рис. 3).

При получении сопоставимых результатов осуществлен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи длительности ремиссии и психологических особенностей у пациентов пожилого возраста с синдромом зависимости от алкоголя и с учетом их акмеологических особенностей (рис. 4).

В рамках исследования выявлено, что длительность ремиссии достоверно положительно коррелирует с параметром социальной эргичности ($r=0,47$), предметной эргичности ($r=0,51$), социальной эмоциональности ($r=0,36$), социального интеллекта ($r=0,53$), общего интеллекта ($r=0,59$) и средним рангом абстрактных ценностей ($r=0,43$). Длительность ремиссии имеет достоверную обратную корреляцию с выраженностью ри-

гидности ($r=-0,55$) и астенической симптоматикой ($r=-0,52$).

Таким образом, при анализе результатов психодиагностического обследования пациентов пожилого возраста с синдромом зависимости от алкоголя установлено, что длительность ремиссии тесно связана с активностью человека, выраженностью потребности в освоении предметного мира, наличием стремления к деятельности, к напряженному умственному и физическому труду, а также с уровнем тонуса и вовлеченности в процесс деятельности.

Достоверный вклад в профилактику рецидива алкогольной зависимости вносит стремление к лидерству, общению, широкий круг знакомств, ощущение уверенности в процессе общения, низкий уровень тревоги по поводу неудач в общении, способность правильно понимать поведение людей.

Полученные результаты согласуются с теорией развития возрастных кризисов М. В. Ермолаевой, согласно которой во время старческого кризиса у человека осознанно или неосознанно происходит выбор своей конкретной стратегии старения [2]. Первая стратегия подразумевает возможность прогрессивного развития личности человека, подошедшего к этапу перехода на уровень старости. Она осуществляется при тенденции человека к сохранению старых и новых сфер социальных связей, которые дают пожилому человеку почувствовать себя полезным в обществе. Вторая стратегия заключается в стремлении человека сохранить себя, в первую очередь, как индивида и осуществить переход к деятельности при активном проявлении своих возможностей на фоне угасания психофизиологических функций.

Избегание представленных стратегий приводит к развитию внутриличностного конфликта и провоцирует развитие рецидива алкогольной зависимо-

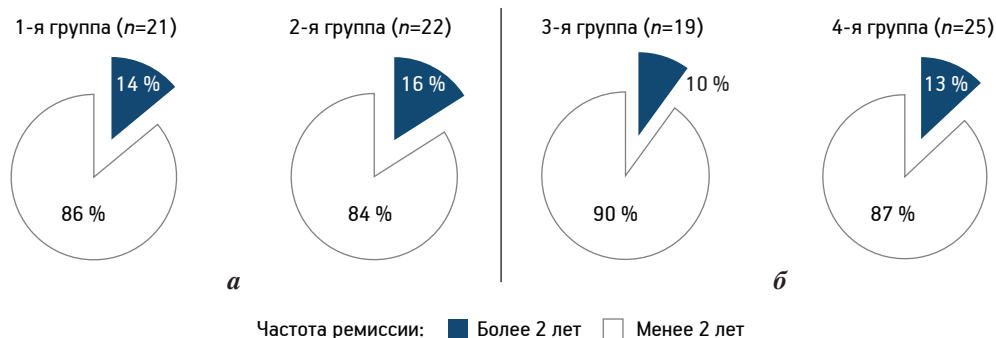


Рис. 3. Отсроченные результаты терапии синдрома зависимости от алкоголя у пациентов пожилого возраста с высоким (а) и низким (б) уровнем акмеологического развития

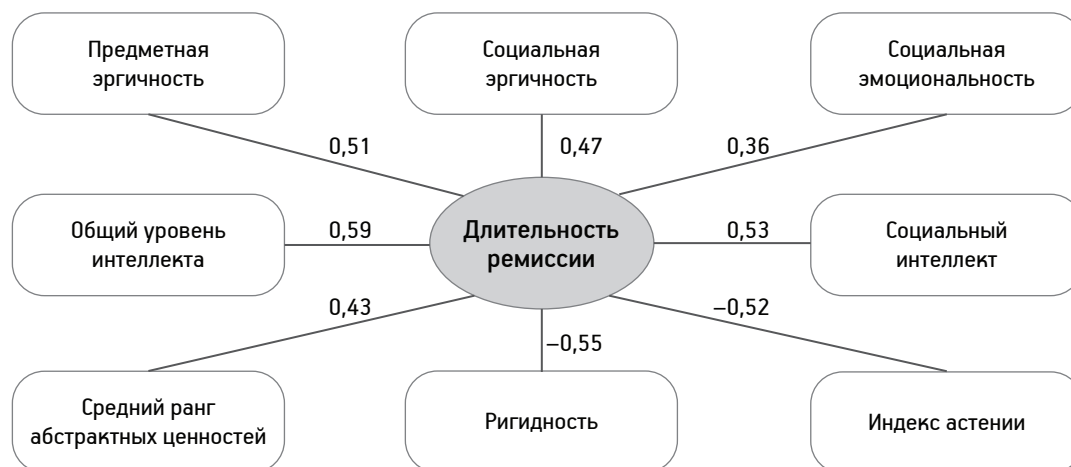


Рис. 4. Взаимосвязь длительности ремиссии с психологическими особенностями у пациентов пожилого возраста с синдромом зависимости от алкоголя и с учетом их акмеологических особенностей

сти при напряжении классических стрессогенных факторов пожилого возраста [9]:

- сужение сферы общения;
- отсутствие определенного жизненного ритма;
- уход от активной деятельности;
- уход в себя и нежелание контактировать с обществом;
- синдром «опустошения гнезда» (уход из семьи детей, смерть близких или супругов);
- состояние дискомфорта от замкнутого пространства и т. д.

В личностном плане данные стрессоры опосредуются такими качествами, как инертность, негибкость мышления, избегание ситуаций, в которых нужно искать новые решения, приверженность к шаблонным оценкам, повышенная утомляемость и истощаемость с крайней неустойчивостью настроения, ослабление самообладания, нетерпеливость, неусидчивость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению.

Заключение

Включение препарата «Ремаксол» в комплексную терапию клинических проявлений патологического влечения к этанолу в постабстинентный период при ассоциированных формах алкоголизма в пожилом возрасте обеспечивает лучшую по отношению к традиционной терапии динамику редукции соматовегетативных и неврологических проявлений алкогольного абстинентного синдрома, а также основных компонентов патологического влечения к алкоголю, позволяя повысить эффективность амбулаторного лечения на этапе формирования ремиссии заболевания.

Анализ катамнестических данных позволил выявить сопоставимую долгосрочную эффективность результатов разных терапевтических подходов (с использованием препарата «Ремаксол» и без него) в лечении синдрома зависимости от алкоголя у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей в переходной (II–III) стадии зависимости.

Длительность ремиссии психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя у пациентов пожилого возраста, помимо психофармакотерапии, обусловлена такими социально-психологическими факторами, как уровень образования, лидерский потенциал, выраженная социальная активность, высокий уровень социального интеллекта и его реализация, отсутствие напряженного внутриличностного конфликта, высокий уровень пластичности и стеничности.

Литература

1. Белов В.Г., Шахов Д.В., Ельшибаева К.Г. Возрастная специфика зависимого поведения человека // Власть и управление на Востоке России. 2012. № 4. С. 100–105.
2. Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., Заплутанов В.А. Особенности психофармакотерапевтической коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста // Успехи геронтолог. 2013. Т. 26. № 4. С. 702–706.
3. Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., Заплутанов В.А., Хайрутдинов Д.Р. Структура психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией на фоне алкогольной зависимости, и возможности ее нейрометаболической коррекции у лиц пожилого возраста // Успехи геронтолог. 2014. Т. 27. № 1. С. 172–178.
4. Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., Заплутанов В.А., Хайрутдинов Д.Р. Структура и динамика психопатологической симптоматики, ассоциированной с аддиктивной патологией, на фоне коррекции алкогольной зависимости у лиц пожилого возраста // Успехи геронтолог. 2013. Т. 26. № 4. С. 696–701.

5. Заплутанов В.А., Шахов Д.В., Парфенов Ю.А. Цитофлаavin в комплексной терапии больных пожилого возраста с синдромом алкогольной зависимости // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 5 (2). С. 83–88.

6. Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., Нестеренко М.Ю., Володина К.И. Использование антиоксиданта/антигипоксанта в терапии астенического синдрома у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 379–382.

7. Никитин Е.А., Шкленник С.М. Эмоциональное истощение как проявление синдрома алкогольной зависимости // Вестн. психотер. 2009. № 24 (30). С. 44–49.

8. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. СПб.: Речь, 2008. С. 230–236.

9. Парфёнов Ю.А., Белов В.Г., Цой В. С. и др. Злоупотребление алкоголем как фактор психической дезадаптации

у лиц пожилого возраста // Фундаментальные исследования. 2012. № 10. С. 91–95.

10. Посохова С. Т. Психодиагностика: Конспект лекций. М.: Изд-во АСТ, 2007. С. 48–54.

11. Чередниченко Н.В., Альшуллер В.Б. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопр. наркол. 2008. № 2. С. 74–78.

12. Шамрей В.К. Структура и динамика психических расстройств при лечении алкогольной зависимостью в период абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств // Вестн. РВМА. 2012. № 3. С. 55–63.

13. Независимая психиатрическая ассоциация России [Электронный ресурс]. URL: <http://www.npar.ru/pub/psi/po.htm> (дата обращения 10.01.2014).

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 374–380

V.A. Zaplutanov¹, A.A. Spikina², V.G. Belov², U.A. Parfyonov², Ye. V. Ermishin²

AGE-SPECIFIC METABOLIC THERAPY FOR ALCOHOL DEPENDENCE IN ELDERLY PATIENTS WITH REGARD TO THEIR AKMEOLOGICAL FEATURES

¹ Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, 14, ul. Prof. Popova, St. Petersburg 197376;

² St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13, 12th line, St. Petersburg 199178;

e-mail: my-internet@yandex.ru

Alcoholism in the elderly determines the protracted nature of the pathological craving for ethanol in post-abstinence syndrome period, restricts arsenal of active pharmacotherapy and updates the search for new pharmacological therapeutic strategies. The results showed that the inclusion of the drug «Remaxol» in the treatment of clinical manifestations of craving for ethanol in post-abstinence syndrome period of associated forms of alcoholism in the elderly provides better in relation to conventional therapy dynamics of reduction of somatovegetative and neurological manifestations of alcohol withdrawal syndrome, as well as the main components of craving for alcohol, will increase the efficiency of outpatient treatment at the stage of remission. The duration of remission of mental and behavioral disorders caused by alcohol use in elderly patients is, apart from pharmacotherapy, due to such social and psychological factors and akmeological features as education, leadership potential, high social activity, a high level of social intelligence and its implementation, lack of intense intrapersonal conflict, high ductility and activity.

Key words: *addictive behavior, alcoholism, Remaxol, psychopathological manifestations, akmeological features, advanced age, the effectiveness of therapy for alcoholism*

М. А. Якушин, Л. В. Дровникова

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНОЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Московский медицинский институт «РЕАВИЗ», 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр.2; e-mail: taktdoc@mail.ru

Вероятность побочных действий и осложнений лекарственной терапии в пожилом возрасте возрастает в несколько раз. Поэтому на этапе подготовки стандартов медицинской помощи при заболеваниях, ассоциированных с пожилым возрастом, важно проводить гериатрическую экспертизу лекарств. Российская ассоциация геронтологов и гериатров разработала методологию прогностического определения совокупного влияния лекарственных препаратов и других лечебных факторов на организм пожилого человека. Создана экспертная комиссия по подготовке проекта гериатрических стандартов.

Ключевые слова: Цитофлавин, пожилой пациент, эффективность лечения

В Указе от 07.05.2012 г. № 606 президент РФ В. В. Путин поставил перед правительством РФ конкретную задачу (п.1б): «обеспечить увеличение к 2018 году ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации до 74 лет», то есть за 5 лет на 3,7 года. Возможность выполнения этой задачи имеет под собой обоснование: за предыдущие 5 лет (2007–2011 гг.) продолжительность жизни в стране выросла как раз на эту величину — 3,7 года, достигнув наивысшего для России значения — 70,3 года. Чтобы добиться намеченной цели, необходимо придерживаться заданного темпа, но сделать это нелегко: в предыдущие 5 лет (2002–2007 гг.) темпы роста продолжительности жизни в России были ниже более чем в 2 раза, а еще раньше (1997–2002 гг.) продолжительность жизни снижалась.

Исполнение Указа № 606 потребует консолидации усилий многих структур, так или иначе ответственных за здоровье населения. Необходимо ограничить пагубное влияние экзогенных факторов (ухудшающаяся экология, токсические вещества, травматизм, инфекция), оптимизировать миграционную политику, улучшить материальное обеспечение граждан. Требуется решить комплекс задач в сфере здравоохранения: продолжить реализацию государственных программ, направленных на модернизацию здравоохранения, борьбу с социально-

значимыми болезнями, профилактику наркомании, алкоголизма, дорожно-транспортных происшествий [5].

Однако в первую очередь необходимо заняться здоровьем старшего поколения, поскольку именно эта часть общества в наибольшей степени определяет показатель продолжительности жизни [7]. На сегодня утверждено более полутора тысяч федеральных стандартов медицинской помощи (далее — федеральные стандарты), более 10 % из них (176) определяют объемы и характер медицинской помощи при заболеваниях, связанных, преимущественно, с пожилым возрастом: онкологическая патология, болезни сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата. Но практически ни в одном из них не учтены физиологические особенности пожилого организма, которые могут существенно менять фармакокинетику лекарственных препаратов, отражаться на характере и периодичности обследования. Даже федеральные стандарты ведения кардиологической патологии, традиционно относящейся к возраст-ассоциированной патологии, избылуют антигериатрическими рекомендациями. Так, в стандарте медицинской помощи больным с артериальной гипертензией, утвержденном Приказом Минздравсоцразвития от 22.10.2004 г. № 254, из 14 лекарственных препаратов 12 имеют верхнюю планку возрастных ограничений или оказывают серьезные побочные действия на организм пожилого человека [6].

Известно, что исход лечения пожилого пациента во многом зависит от степени гериотропного влияния лечебных факторов. По данным ВОЗ, летальный эффект от ошибок лекарственной терапии достигает 0,32 %, показатель смертности от лекарственных осложнений находится на 5-й позиции, опережая травму! При этом доказано, что с возрастом токсическое влияние лекарств резко возрастает (после 70 лет — в 7 раз!), а основная часть жертв неадекватной лекарственной терапии (90 %) являются пожилыми людьми. Поэтому важно вклю-

чать в федеральные стандарты, относящиеся к возрастной патологии, исключительно те лекарства, которые прошли гериатрическую экспертизу, то есть клинические испытания на пожилых людях или соответствующую экспертную оценку. Иначе говоря, каждый федеральный стандарт, имеющий отношение к лечению болезней пожилого возраста, должен сопровождаться моделью-дополнением «Пожилой пациент» с включением в нее лечебных факторов, в перечне побочных действий которых имеется минимальное число старческих болезней и патологических состояний. В этой связи насущной потребностью современного здравоохранения является скорейшее определение круга старческих заболеваний [1].

Тенденция вычленения старческих болезней из общего перечня заболеваний имеет под собой глубокую основу. Одна и та же болезнь в дебюте и через 30 лет после возникновения лечится по-разному, поскольку со временем меняются точки приложения патогенетических факторов. В начальной (функциональной) стадии заболевания, страдает, в основном, регуляция деятельности органа; в конечной (органической) — повреждается сам орган, его морфологическая структура. Поэтому на ранней (функциональной) стадии хронического заболевания более эффективны лекарства, влияющие на синаптическую передачу, на поздней (органической) — лекарства, улучшающие трофику и кровоснабжение органа [2].

Модель «Пожилой пациент» имеет ряд важных отличий от модели «Пациент среднего возраста». По статистике, у пожилого россиянина имеется пять различных хронических заболеваний, у пациента среднего возраста — лишь одно-два. С этим связана глобальная проблема гериатрии — полипрагмазия. Люди старше 60 лет принимают, в среднем, более пяти различных лекарств [4].

Нежелательные последствия лекарственного взаимодействия находятся в прямой зависимости от числа принимаемых лекарств. В случае приема 10 лекарств и более (что имеет место у большинства стационарных больных) вероятность осложнений близка к 100%. Весомый вклад в формирование полипрагмазии вносят рекламные компании. Нередки случаи, когда врачи одной специальности пользуются одним дженериком, а врачи смежной специальности — другим. Ничего не подозревающий пациент принимает два лекарства с аналогичным МНН; при этом, как правило, кумулируются не позитивные, а негативные эффекты этих лекарств [3]. Получается, что даже работая в право-

вом поле, «по стандартам», практические врачи подчас наносят пациенту вред, сами того не подозревая. И причина — не в их низкой квалификации, а в системной ошибке, в виде недоучета специфики влияния лечебных факторов на организм пожилого человека. Врачебная практика показывает, что часто пожилые люди начинают чувствовать себя лучше не после назначения лекарства, а после их отмены! Подобное положение дел можно обозначить как «двойной слепой метод лечения»!

Врач-гериатр, как никто другой, ограничен в своих действиях требованиями Приказа Минздравоохранения России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств», регламентирующего единоличное назначение не более пяти лекарств. Поэтому первая забота гериатра не в том, чтобы назначить лекарство, а в том, чтобы отменить ненужные, потенциально опасные для немолодого организма. На фоне высокой морбидности и полипрагмазии легче ошибиться с врачебным назначением, особенно когда оно шестое или седьмое по счету. Ни один специалист не скажет, в какие реакции вступят несколько одновременно попавших в кровяное русло химических реагентов. Тем мощнее должен быть фильтр на пути включения лекарств в гериатрические федеральные стандарты.

Назрела необходимость радикального пересмотра многих разделов фармакотерапии применительно к гериатрии. В пожилом возрасте индивидуальный подбор лекарственных средств приобретает особо важное значение. Лечение людей пожилого и старческого возраста должно быть сугубо персонализированным, с учетом совокупного риска и пользы каждого лекарственного препарата.

Рациональная лекарственная терапия в гериатрической практике базируется на двух важнейших принципах — многоцелевой монотерапии и минимизации гериотропной стимуляции. Принцип многоцелевой монотерапии, сформулированный Л. Б. Лазебником [4], определяет приоритет применения в пожилом возрасте лекарственных препаратов с возможностями использования системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем. Поскольку у пожилого пациента, как правило, имеется несколько заболеваний, желательно, чтобы лекарство, которое он принимает, одновременно оказывало положительный эффект на значительную часть имеющихся у него заболеваний. Наиболее приемлемым следует считать то лекарственное средство, в перечне показаний к

применению которого содержится максимальное число форм гериатрической патологии.

Принцип снижения гериотропной стимуляции означает ограничение лечебных факторов, негативно влияющих на функционирование сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и других органов-мишеней старения организма. Наилучшим в этом отношении является лекарство, не имеющее в перечне противопоказаний и побочных действий ни одной формы гериатрической патологии [4].

Наиболее оптимальным способом оценки гериотропного влияния являются данные клинических исследований. Однако далеко не каждое лекарство или метод физиотерапии апробируется на пожилых пациентах. Довольно часто перечень критериев невключения в исследование содержит такие позиции, как «любое серьезное заболевание, которое, вероятно, будет препятствовать проведению исследования», «пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни меньше продолжительности исследования». Эти позиции, по сути, блокируют возможность включения в исследование пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому их специфическое влияние на пожилую организм остается неизученным.

Для преодоления этого барьера нами предложен альтернативный способ оценки степени влияния лечебных факторов на пожилую организм и течения гериатрической патологии, который базируется на расчете индекса гериотропности (ИГ):

$$ИГ = \frac{\sum FP_a^+ + P_b^+ - \sum FP_c^- - \sum FP_d^- - P_b^-}{\sum P} \cdot 100\%,$$

где $\sum FP_a^+$ — суммарное значение коэффициента распространенности (КР) гериатрической патологии (соответствует доле болеющих данным заболеванием на 100 граждан старше 60 лет; измеряется в баллах) в показаниях к назначению лечебного фактора; P_b^+ — наличие возрастных показаний, подтвержденных данными клинических исследований, то есть указание в аннотации на приоритетное использование в пожилом возрасте (количественное значение соответствует 100); $\sum P_c^-$ — суммарное значение КР (соответствует доле болеющих данным заболеванием на 100 граждан старше 60 лет; измеряется в баллах) в противопоказаниях к назначению лечебного фактора; $\sum FP_d^-$ — суммарное значение КР в побочных действиях к назначению лечебного фактора, при этом $f=1$, если побочное действие наблюдается более чем в 1% случаев, $f=0,1$, если побочное действие наблюдается менее

чем в 1% случаев; P_b^- — наличие верхней границы возрастных ограничений, то есть указание в аннотации на запрет или ограниченное использование в пожилом возрасте (количественное значение соответствует -100); $\sum P$ — суммарное значение КР всех форм гериатрической патологии (количественное значение соответствует 1243,1).

Величина КР рассчитана нами на основании обследования 535 пациентов пожилого и старческого возраста в рамках проекта «Регистр долгожителей» (табл. 1, 2).

Источником информации о наличии гериатрической патологии в перечне показаний, противопопо-

Таблица 1

**Коэффициент распространенности (КР)
гериатрических заболеваний
(Регистр долгожителей, 2014)**

Нозологическая форма	КР, %
Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей	12,6
Панкреатит	13,1
Гастрит, дуоденит	14,2
Сахарный диабет 2-го типа	14,2
Пиелонефрит	15,1
Гипотиреоз	15,4
ХОБЛ	15,6
Болезни предстательной железы	16,3
Артрозы	27,3
Остеохондроз позвоночника	51,1
ИБС	53,2
Цереброваскулярные болезни	64,4
Болезни, проявляющиеся повышенным АД	80,7

Таблица 2

**Коэффициент распространенности (КР)
гериатрических патологических состояний
(Регистр долгожителей, 2014)**

Патологическое состояние	КР, %
Деменция	12,9
Депрессия	13,2
Аденция	14,1
Дизурия	23,1
Пресбиакюзис	38,5
Метеоризм	46,1
Инсомния	53,8
Остеопороз	65,4
Запор	83,8
Пресбиопия	92,2

казаний и побочных действий лечебного фактора является государственный реестр лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru) и государственный реестр медицинских изделий (www.roszdravnadzor.ru/national_foreign.../Reg.../search_medproduct).

Обобщенная функция ИГ в нормированном виде отображается величиной, находящейся в диапазоне $-100\% \leq \text{ИГ} \leq 100\%$. При этом 100% соответствует суммарной величине КР нозологических форм и патологических состояний.

По нашему мнению, при оценке негативно-го влияния лечебных факторов на пожилую организм необходимо учитывать степень опасности для жизни и состояния здоровья пациента. Запор и артериальная гипертензия, имея приблизительно одинаковый КР (83,8 и 80,7), несут в себе разную потенциальную угрозу жизни и здоровью; эта угроза будет тем больше, чем в большей степени возникшее заболевание увеличивает вероятность летального исхода. Так, перенесенный инфаркт миокарда повышает риск летального исхода в 11,8 раза, возникновение у пациента онкологической патологии — в 2 раза, ИБС — в 3,1 раза. В связи с этим, при расчете ИГ мы ввели повышающий коэффициент (F), пропорциональный увеличению вероятности смертельного исхода от соответствующего заболевания и рассчитанный на основании анализа данных федеральной статистической отчетности «Показатели смертности мужчин и женщин старше трудоспособного возраста по основным классам болезней» (табл. 3).

Соотнеся и продифференцировав показания, противопоказания и побочные действия лечебных факторов относительно гериатрической патологии, можно разделить лечебные факторы на три категории: 1) факторы, позитивно влияющие на гериатрическую патологию; 2) факторы, не влияющие на гериатрическую патологию; 3) факторы, негативно влияющие на гериатрическую патологию.

Назначение пожилому пациенту факторов третьей категории оправдано лишь в том случае, если имеется абсолютное показание к его применению.

Полагаем, что каждый профильный стандарт и медико-экономический стандарт должен быть дополнен моделью «Пожилый пациент», отражающей особенности ведения пациента старше 60 лет. Подобная модель должна формироваться с учетом позитивного влияния лечебных факторов на старческий организм, доказанного путем клинических исследований или клинических испытаний. Если подобных исследований/испытаний не проводилось, приоритет следует отдать лечебным факторам с максимальными значениями ИГ.

Оценивая величину ИГ, практический врач, составляющий схему лечения пожилого пациента, может существенно снизить риск побочных действий и осложнений. Пользуясь нашими расчетами, легче добиться эффекта многоцелевой (полимодалной) монотерапии, то есть применения лекарственных препаратов с возможностями использования системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нескольких форм возрастной патологии.

Российская ассоциация геронтологов и гериатров (далее РАГГ) готова провести гериатрическую экспертизу лекарственных препаратов, включенных в государственный реестр лекарственных средств. Для этого создана Комиссия РАГГ, в которую вошли авторитетные эксперты в области гериатрии и клинической фармакологии. Основной целью работы Комиссии является разработка моделей «Пожилый пациент» к действующим федеральным стандартам при разных формах гериатрической патологии, а также проведение гериатрической экспертизы вновь поступающих на отечественный рынок лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

Комиссия РАГГ исходит из того, что в модель «Пожилый пациент» должны быть включены лекарственные препараты и другие лечебные факторы, относящиеся к соответствующему федеральному стандарту и имеющие наиболее высокое значение ИГ. Лечебные факторы с низким значением ИГ могут быть использованы в лечении пациентов пожилого возраста в качестве терапии второй очереди.

Особой срочности требует гериатрическая экспертиза федеральных стандартов, относящихся к

Таблица 3

Коэффициент (F) повышения риска летального исхода в связи с возникновением заболевания

Нозологическая форма	Коэффициент повышения риска летального исхода в течение года
Язвенная болезнь желудка, гастродуоденит	1,2
Онкологические заболевания	2
Сахарный диабет 2-го типа	2,5
ИБС	3,1
Цереброваскулярные болезни	2,4
Болезни, проявляющиеся повышенным АД	2

ургентной патологии. Недоучет особенностей возрастной фармакокинетики при таких серьезных заболеваниях, как инсульт, инфаркт миокарда, внутримозговое кровоизлияние и так далее, может иметь фатальное значение для сотен тысяч пациентов.

В качестве примера методологии построения модели «Пожилой пациент» предлагаем расчет ИГ к стандарту специализированной медицинской помощи больным с инсультом, утвержденному Приказом Минздрава России от 01.08.2007 г. № 513 (далее Стандарт).

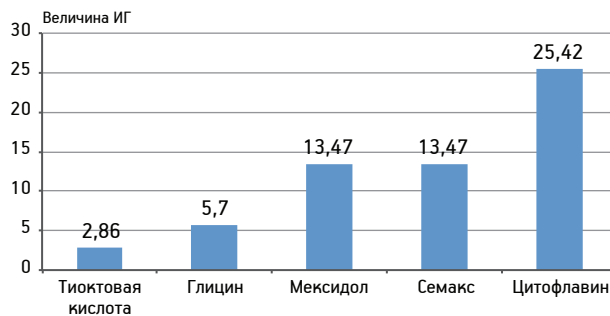
Стандарт (4.1 — Лечение из расчета 21 день) включает восемь фармакотерапевтических групп (ФТГ). Базовыми ФТГ Стандарта являются «Средства, влияющие на центральную нервную систему» и «Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему». Среди средств, влияющих на ЦНС, относящихся к Стандарту, большинство лекарственных препаратов имеет позитивное значение ИГ (рисунок). Наиболее высокий показатель ИГ в данной ФТГ — у Цитофлавина. Это обусловлено отсутствием у него противопоказаний и побочных действий, относящихся к гериатрической патологии ($\sum P_a^- = 0$), а также наличием нескольких показаний, соответствующих наиболее распространенным формам гериатрической патологии: цереброваскулярные заболевания ($\sum P_a^+ = 64,4$; $F = 2,4$) и болезнь, проявляющаяся повышенным АД, — гипертензивная энцефалопатия ($\sum P_a^+ = 80,7$; $F = 2$).

$$\text{ИГ(Цитофлавин)} = \frac{\sum FP_a^+ + P_b^+ - \sum FP_c^- - \sum FP_d^- - P_b^-}{\sum P} \cdot 100\% =$$

$$= \frac{(64,4 \cdot 2,4) + (80,7 \cdot 2)}{1243,1} \cdot 100\% = +25,42\%$$

По данным проекта «Регистр долгожителей» (2014 г.), сочетание цереброваскулярной патологии с болезнями, проявляющимися повышенным АД, является наиболее распространенной комбинацией болезней пожилого и старческого возраста; ими страдает более половины (50,4 %) населения старших возрастных групп. Вторая по распространенности комбинация — стенокардия + артериальная гипертензия (48,6 %). Лекарства с подобными показаниями являются наиболее востребованными в гериатрии.

В ФТГ «Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему», лекарственные препараты с позитивным ИГ ранжировали в следующем порядке: периндоприл (+31,36 %), амлодипин (+24,23 %), фелодипин (+24,05 %), бисопролол



Расчетный показатель индекса гериотропности средств, влияющих на ЦНС

(+15,01 %), кандесартан (+12,98 %), эпросартан (+12,98 %), верапамил (+12,92 %), ирбесартан (+10,79 %), метопролол (+10,02 %), амиодорон (+7,78 %).

В ФТГ «Средства, влияющие на кровь»: аторвастатин (+29,55 %), тиклопидин (+25,48 %), клопидогрел (+24,29 %), эноксапарин (+13,27 %), дальтепарин натрий (+13,27 %), симвастатин (+12,95 %), алтеплаза (+12,21 %), дипиридамол (+11,18 %), варфарин (+9,37 %), гепарин (+4,51 %).

В ФТГ «Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры»: ацетилсалициловая кислота (+32,68 %).

В ФТГ «Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей»: магния сульфат (+12,98 %), индапамид (+10,01 %).

Аналогичным образом Комиссия РАГГ готова обосновать модель-приложение «Пожилой пациент» ко всем федеральным стандартам. Предварительный анализ показывает, что практически в каждой фармакологической группе имеются лекарства с полярными значениями ИГ, что делает возможным гериатрическую коррекцию большинства действующих федеральных стандартов путем исключения из них лекарств, потенциально опасных для старческого организма.

Литература

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // Фармацевтический мир. 1997. № 2. С. 10–12.
2. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. М.: Мед. информ. агентство, 2008.
3. Лазебник Л.Б., Назаренко И.В., Насонов Е.Л. и др. Эпидемиология, профилактика, варианты клинического течения, лечение остеопороза и его осложнений: Метод. пособие для врачей. М.: Департамент здравоохранения, 2003.
4. Практическая гериатрия / Под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Анахарсис, 2002.

5. *Руководство по геронтологии* / Под ред. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005.

6. Якушин М.А., Матюхина Е.Б., Дровникова Л.В. Формализация гериатрической патологии — первый шаг к построению гериатрических стандартов // В сб.: *Материалы Междунар. науч.-практич. конф. «Здоровье и медицина для всех возрастов»*. Курск, 2013. С. 133–139.

7. Fernandez J.-L., Forde J., Trukeschitz B. et al. Каковы возможные пути создания в европейских странах эффективных, справедливых и устойчивых систем финансирования для обеспечения длительного ухода за пожилыми людьми? / Под ред. Европейского регион. бюро ВОЗ и Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения: *Краткий аналитический обзор*. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 381–386

M. A. Yakushin, L. V. Drovnikova

TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS IN VIEW OF AGE POLYMORBIDITY

Moscow Medical Institute «REAVIZ», 2, Bldg. 2, Krasnobogatyrskaya ul., Moscow 107564; e-mail: taktdoc@mail.ru

The probability of side effects and complications of drug therapy of patients of older age increases several times. Therefore, during the working out the standards of care for diseases associated with old age, the geriatric expertise of medicine is important. Russian Association of Gerontology and Geriatrics developed a methodology determining the prognostic impact of the aggregate of drugs and other medical factors to the body of an old person. An expert committee to prepare a draft of geriatric standards was set up.

Key words: *Citoflavin, elderly patients, effectiveness of treatment*

Л. С. Круглов^{1, 2}, Е. Е. Малкова¹, А. В. Гнездилов¹

ПСИХОГЕННО СПРОВОЦИРОВАННЫЕ ДЕПРЕССИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ОСОБЕННОСТИ АКТУАЛЬНЫХ ПСИХОТРАВМИРУЮЩИХ СИТУАЦИЙ И СИСТЕМЫ ОТНОШЕНИЙ

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; e-mail: levkruglov@yahoo.com; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199106 Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а

В условиях увеличения продолжительности жизни остро актуальным становится вопрос о профилактике и подходах к лечению основных форм патологии, в частности нервно-психической, свойственной пожилым. Одну из таких форм составляет депрессия, которая часто провоцируется психотравмирующими ситуациями. Целью данной работы явилось изучение особенностей симптоматики психогенно спровоцированных депрессий в старших возрастных группах, анализ содержания наиболее значимых при этом психотравмирующих ситуаций и специфики системы отношений в данной группе пациентов. Обследованы 120 больных, корректно разделенных на экспериментальную и контрольную группы. В результате сравнительного анализа установлено преобладание тревожного компонента депрессии, представленного даже в большей степени, чем в целом свойственно пожилым, высокая значимость психотравмирующих факторов, затрагивающих ближайшее окружение пациентов, и соответствующее преобладание роли микросоциальных компонентов системы отношений.

Ключевые слова: *пожилой и старческий возраст, депрессия, система отношений, психогенные факторы*

Пожилым и старческим возрастом закономерно относят к кризисному, так как связанные с ним физиологические и социальные изменения повышают риск нарушений психического здоровья [5, 7, 19]. Поэтому современные тенденции постарения населения сопровождаются актуализацией вопроса о профилактике и терапевтических подходах к достаточно распространенным и свойственным данному периоду жизни душевным расстройствам [13–15].

В процессе старения происходит снижение адаптационных возможностей организма в целом, падает способность к активному преодолению жизненных трудностей, нарастает инертность нервных процессов, зачастую выражающаяся в упрямстве,

невозможности совладать с меняющейся ситуацией. Пожилые люди начинают больше прислушиваться к своим внутренним ощущениям, чрезмерно проявлять заботу о своем физическом здоровье и часто остаются неудовлетворенными его состоянием [3, 8, 17]. В сочетании с влиянием возрастной общебиологической перестройки организма, указанные изменения создают основу для особенно частого развития депрессивных состояний [2, 18]. По данным ВОЗ, депрессивные симптомы имеют место у 40% пациентов преклонного возраста, обратившихся к врачу в связи с различными заболеваниями. При этом женщины страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины, причем возраст развития депрессии у женщин составляет 50–60 лет, в то время как у мужчин депрессия чаще развивается в возрасте 55–65 лет.

Известно также, что старость сопряжена с различными потерями, например горем по поводу смерти близкого человека, возможным заболеванием супруга, расставанием /прекращением совместного проживания/ с детьми, возможным завершением трудовой деятельности и утратой социального положения [4, 11]. Согласно исследованиям ряда авторов [10 и др.], среди причин развития депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста выделяют психотравматизацию, связанную с ситуацией собственного старения, которая характеризуется нарастающей физической немощью, трудностями самообслуживания, сложностями в общении вследствие выраженного ослабления зрения и слуха. Кроме того, пожилых людей часто угнетают мысли об упущенных возможностях, угрызения совести, одиночество. Они переживают тягостное чувство пустоты и своей ненужности и в

результате реальные текущие события представляются малозначащими и неинтересными [9].

Депрессия, в том числе спровоцированная психотравмирующей ситуацией, часто остается без достаточного внимания в связи с недооценкой родственниками пациентов значимости данного состояния, в то время как подобные ему расстройства значительно ухудшают качество жизни пожилого человека. Это обстоятельство обуславливает актуальность исследования больных с психогенно спровоцированной депрессией позднего возраста. Выявление особенностей личности, способов реагирования на стресс, а также изучение особенностей психотравмирующих ситуаций, оказывающих сильное воздействие на пожилого человека, должно способствовать оказанию своевременной помощи в предотвращении развития тяжелых депрессивных состояний у данной возрастной категории. Исходя из этого, целью нашего исследования было изучение особенностей психотравмирующих ситуаций и системы отношений в контексте развития психогенно спровоцированной депрессии у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В качестве основных методов были использованы клиничко-психопатологический, клиничко-психологический (направленная беседа) и экспериментально-психологический методы. Помимо тщательного изучения данных анамнеза, с каждым пациентом и его родственниками проводили направленную беседу и включенное наблюдение в связи с решением задачи исследования, касающейся анализа психотравмирующих ситуаций, ведущих к развитию депрессии, и выявления особенностей личности пожилых людей с психогенной депрессией. В процессе исследования особое внимание уделяли характеру контакта с респондентами, их эмоциональным реакциям, мимике, жестам. Применение данного метода позволило нам получить информацию об актуальном психическом состоянии и соматическом благополучии респондентов, собрать их анамнестические данные, а также получить информацию о социальном положении и при помощи метода «Незаконченных предложений» [16] проанализировать систему отношений.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием статистического пакета SPSS Statistic 20. На разных этапах статистической обработки полученных данных социально- и клиничко-психологического исследова-

ния при заданном уровне значимости $p < 0,05$ были проведены:

- процедура частотного анализа социально- и клиничко-психологических признаков;
- вычисления среднего ранга различий по группам с проверкой значимости различий по двухвыборочному критерию Вилкоксона для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню каждого из оцениваемых признаков, измеряемых количественно.

Материалом исследования послужили данные клиничко- и экспериментально-психологического исследования 120 пожилых людей 63–79 лет. Все исследованные нами респонденты были разделены на две группы — экспериментальную и контрольную.

В экспериментальную группу были включены 60 пожилых людей (18 мужчин и 42 женщины) 63–79 лет, находящихся на стационарном лечении на отделениях гериатрической психиатрии СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева и СПб Городского гериатрического медико-социального центра в связи с наличием признаков депрессивного расстройства.

Как видно из данных *табл. 1*, психическое состояние большинства обследованных нами больных (80 %) отличало наличие симптомов, характерных для депрессивного эпизода средней степени выраженности (F32.1). Следует заметить, что в данной группе 10 % лиц пожилого возраста имели диагноз органического (аффективного) расстройства настроения (F06.3). Включение этих больных в основную группу было обусловлено тем, что рецидив депрессивного состояния, протекавший на фоне органического неблагополучия, был спровоцирован переживаниями, связанными с психотравмирующей ситуацией. Кроме того, 6,67 % респондентов экспериментальной группы имели коморбидный диагноз депрессивного эпизода средней степени и органического астенического расстройства (F32.1, F06.6), а 3,33 % больных имели диагноз смешанного тревожно-депрессивного расстройства с депрессивным эпизодом средней степени (F41.2+F32.1).

В контрольную группу нами были включены 60 соматически и психически компенсированных пожилых людей (18 мужчин и 42 женщины) 66–76 лет. Исследование проводили в условиях социальных отделов помощи населению Санкт-Петербурга, куда респонденты обращались за различными видами социальной поддержки.

Распределение больных экспериментальной группы по полу и нозологической принадлежности

Диагноз	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Депрессивный эпизод средней степени (F32.1)	10	55,56	38	90,48	48	80
Органическое (аффективное) расстройство настроения (F06.3)	4	22,22	2	4,76	6	10
Депрессивный эпизод средней степени у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (F32.1; F41.2)	0	0	2	4,76	2	3,33
Депрессивный эпизод средней степени в сочетании с органическим астеническим расстройством (F32.1; F06.6)	4	22,22	0	0	4	6,67

Исходя из анализа социально-демографических характеристик, большинство исследованных нами пожилых людей имели высшее образование (76,67 % — в основной и 63,33 % — в контрольной группе).

Говоря о семейном положении, нужно отметить, что в основной группе больных значимо больше было овдовевших респондентов (46,67 % относительно 23,33 % в контрольной). Немаловажной деталью представляется здесь тот факт, что, в отличие от контрольной группы, где женщины и мужчины, потерявшие супруга, распределились относительно равномерно, в группе депрессивных больных вдовцами были исключительно мужчины. С точки зрения социальных ролей, принятых в обществе, мужчины меньше принимают участие в домашнем хозяйстве, в результате чего переживания, связанные со смертью супруги, в значительной степени отягощали переживания, непосредственно связанные с утратой близкого человека, еще и серьезные изменения в привычном укладе жизни, являясь дополнительным поводом для переживаний.

Что же касается характера взаимоотношений, складывающихся в семьях обследованных пожилых людей, то в контрольной группе мы регистрировали большую долю пожилых людей, оценивающих их как хорошие (66,67 % относительно 36,67 % в основной), более того — 6,67 % (2 чел.) больных сообщили о разрыве либо отсутствии отношений с близкими, чего в контрольной группе не встречалось вовсе.

Результаты и обсуждение

В клиничко-психопатологическом плане у изученных больных ведущими проявлениями были сниженное настроение и уровень интересов, поте-

ря чувства удовольствия от текущей жизни (ангедония). Наблюдали также повышенную утомляемость, явно более низкий, чем было присуще вне периода депрессии, уровень активности. Кроме того, отмечали недостаточность концентрации внимания, приводившую к ошибкам когнитивного характера, чувство неуверенности в себе, склонность к пониженной самооценке, постоянное возвращение к анализу своих действий в прошлом и поиску совершенных жизненных ошибок, пессимистический взгляд на будущее, нарушения сна (в особенности ранние пробуждения), плохой аппетит и похудение. Проявления гипотимии отличались относительной стабильностью в течение продолжительного времени (не менее 2 нед), а на протяжении суток в большинстве случаев имели место характерные колебания аффекта с некоторым улучшением к вечеру.

Основным вариантом нарушений у пациентов экспериментальной группы служили тревожно-депрессивные проявления. Последние выявлялись в 71,72 % (43 чел.) и феноменологически характеризовались снижением настроения в сочетании с тревожным беспокойством, которое либо не имело конкретного содержания, либо было связано с переживаниями психотравмирующего характера, которые могли сочетаться с обострением настроенности больных в плане состояния своего физического здоровья, особенно в случаях частично реальной основы для таких опасений.

Более редкий вариант среди изученных больных с депрессией позднего возраста представляли меланхолические нарушения (16,67 %, 10 чел.). В этом случае пониженное настроение имело угнетенно-тоскливый оттенок с чувством неуверенности в собственных силах, акцентированной оценке собственных жизненных неудач, фактиче-

ски составляющей сверхценные переживания с содержанием самоуничтожения.

Наконец, в 11,61% (7 чел.) преобладала анергическая симптоматика с ведущими жалобами на слабость, снижение побудительных мотивов к деятельности, пассивный рисунок поведения.

Психологический анализ особенностей психотравмирующих ситуаций, способных в значительной степени дестабилизировать эмоциональное состояние пожилого человека, был проведен нами посредством направленной беседы. Так, большинство пожилых людей как основной (63,33%, 39 чел.), так и контрольной группы (60,0%, 36 чел.) в качестве наиболее значимой психотравмирующей ситуации указали изменение жизненных условий. В то же время, в качестве причин подобного рода изменений пожилыми людьми с депрессивными расстройствами были отмечены возникшие проблемы с родственниками (36,67%, 22 чел.) в связи с болезнью (30%, 18 чел.) или смертью супруга/супруги (33,33%, 20 чел.). Что же касается респондентов контрольной группы, то изменения жизненных условий у них, как правило, обуславливались собственным увечьем или тяжелой болезнью (33,33%, 20 чел.), а также в связи с выходом на пенсию (26,67%, 16 чел.).

Поскольку некоторые пожилые продолжали трудовую деятельность, следует отметить, что среди значимых отличий ($p=0,023$) в переживаниях психотравмирующих ситуаций лицами с депрессивными расстройствами и без выделена, в частности, возникшая неблагоприятная обстановка на рабочем месте, являющаяся, как оказалось, достаточно сильным стрессорным фактором, воздействие которого продолжалось в течение нескольких

месяцев, вплоть до начала развития депрессии. Респонденты контрольной группы подобной психотравмирующей ситуации не имели.

Изучение характера формирования отрицательных установок в связи с особенностями системы отношений пожилых людей с депрессивным расстройством и без него выявило следующие закономерности (табл. 2). Лица, страдающие депрессией, негативно оценивают свои отношения в семье (21,82%, — 13 чел.), связывая это с нереализованными возможностями (21,82%, 13 чел.), в то время как пожилых людей без признаков депрессии в большей степени беспокоят страхи и опасения (26,75%, 15 чел.), связанные с оценкой перспектив в будущем (23,36%, 14 чел.).

Для уточнения особенностей переживаний психотравмирующих ситуаций нами был проведен сравнительный анализ выраженности отрицательных установок в различных сферах системы отношений у пожилых людей обеих групп. В целом по большинству позиций были обнаружены значимые различия. Так, можно говорить о наличии значимых различий в отношении к нереализованным возможностям ($p=0,049$), к будущему ($p=0,03$), к друзьям ($p=0,013$) и семье ($p=0,028$), а также в сфере страхов и опасений ($p=0,010$). Такие данные позволяют предположить, что нарушения в системе отношений пожилых людей с ближайшим окружением, конфликты в семье, ведущие к социальной изоляции и возникновению ощущения одиночества, а также неудовлетворенность жизненным укладом и сожаление об упущенных возможностях могут стать дополнительным дестабилизирующим фактором в стрессорной ситуации и способствовать развитию депрессивного состояния.

Таблица 2

Сравнительный анализ выраженности отрицательных установок в различных сферах системы отношений у пожилых людей

Сфера отношений	Частота отрицательных установок (средний ранг по группе)		Асимптотическая двусторонняя значимость по критерию Вилкоксона
	экспериментальная группа	контрольная группа	
Отношение к себе	0	3,33	0,056
Отношение к будущему	18,26	23,36	0,036
Нереализованные возможности	21,82	16,77	0,049
Страхи и опасения	9,14	26,75	0,010
Отношение к своему прошлому	16,44	16,77	0,381
Отношение к друзьям	12,76	3,33	0,013
Отношение к семье	21,82	10,05	0,028

Примечание. Жирным шрифтом отмечены показатели, по которым установлена статистическая значимость между экспериментальной и контрольной группой

Клинико-психопатологическая характеристика депрессии у изученных больных, перенесших психогенную провокацию данного состояния, во многом соответствует сложившимся представлениям о феноменологии данного состояния в пожилом и старческом возрасте. Это касается, прежде всего, преобладающего оттенка тревоги в структуре аффективного расстройства. Подобную особенность уже давно отмечали клиницисты, разрабатывавшие проблемы геронтопсихиатрии [1, 6 и др.]. Вместе с тем, следует отметить, что установленная частота тревожных проявлений в общей структуре депрессивной феноменологии в данном случае оказывается еще выше (более чем в 2 раза). Обоснованно полагать, что это объясняется значительным местом психогенной провокации депрессии в данном случае. В этой связи, в частности, следует отметить данные о большей «остроте» подобных состояний [12]. Очевидно, что феномен тревоги вполне соответствует этому понятию, причем скорее, чем меланхолия или анергия, в особенности учитывая в целом умеренную (среднюю) тяжесть депрессивного эпизода.

В анализе факторов, способствующих роли психотравмирующих ситуаций как существенного пускового механизма в развитии депрессии позднего возраста, следует, прежде всего, отметить, что во многом это относится к неблагоприятным событиям, так или иначе затрагивающим сферу микросоциальных взаимоотношений. Данное обстоятельство представляется неслучайным, поскольку именно последние имеют большое значение для нервно-психической компенсации в пожилом возрасте, и их необходимо рассматривать в общем контексте психологических аспектов жизни в указанном периоде. Доминирующие в нем тенденции способствуют известному ограничению круга общения, и связанная с этим обстоятельством тематика во многом преобладает в переживаниях пациентов. Такие переживания имеют отношение к формированию ситуации одиночества, что представляет собой не только отсутствие близких и даже не раздельное проживание от молодых членов семьи. Более существенным является осознанное одиночество в связи с непониманием пожилого человека близкими или откровенно конфликтными микросоциальными взаимоотношениями. Именно эти неблагоприятные условия провоцируют нарушение адаптации и в еще большей степени способствуют ограничению контактов. И напротив, тёплое и заботливое отношение членов семьи и родственников является одним из факторов под-

держания психической устойчивости и профилактики нервно-психических срывов у пожилых.

Выводы

Таким образом, психогенно спровоцированные депрессии у пожилых, как правило, характеризуются преобладанием тревожного компонента в психопатологической симптоматике. При этом для возникновения депрессивного состояния в содержании психотравмирующей ситуации особую значимость имеют переживания, связанные с нереализованными возможностями и изменившимися отношениями в ближайшем окружении в связи с утратой либо тяжелой болезнью супруга или супруги. У пожилых респондентов без признаков депрессивного расстройства больше отрицательных установок выявлено по отношению к страхам и опасениям общего характера, что, скорее всего, вызвано естественным процессом адаптации к происходящим изменениям в организме и жизненных условиях, возникающих в процессе старения.

Литература

1. Авербух Е. С. Расстройство психической деятельности в позднем возрасте. Л.: Медицина, 1969.
2. Воробьев П.А., Власова А.В. Депрессия в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2007. № 3. С. 22–28.
3. Гарганеева Н.П., Шахурова Н.И., Счастный Е.Д. Расстройства депрессивного спектра в позднем возрасте. Общая проблема в терапевтической и психиатрической практике // Сибир. вестн. психиатр. и наркол. 2009. № 3. С. 78–83.
4. Дьяченко И.А. Социальные условия проживания как фактор переживания одиночества в пожилом возрасте // Изв. РГПУ им. А.И. Герцена. 2013. № 161. С. 274–279.
5. Егорова Т.В. Поколенческий подход в решении проблемы социально-психологической адаптации пожилых людей к старости // В сб.: Материалы Региональной науч.-практич. конференции. Балашов, 2009. С. 18–23.
6. Ефименко В.Л. Депрессии в пожилом возрасте. Л.: Медицина, 1975.
7. Зозуля Т.В. Влияние социально-психологических факторов на психическое здоровье пожилых людей // Психология зрелости и старения. 2009. № 1. С. 42–49.
8. Круглов Л.С., Мешандин И.А. Позднелюбопытная депрессия у больных с церебрально-сосудистыми нарушениями: особенности клиники и терапевтической динамики // Обзор. психиатр. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 2011. № 1. С. 22–25.
9. Кувшинова О.А. Проблемы социального конструкта пожилого возраста // Вестн. Томск. гос. ун-та. Философия. Социология. Политология. 2012. № 1. С. 24–30.
10. Летникова З.В. Анализ факторов развития депрессивных расстройств у лиц позднего возраста в условиях одиночества // Соц. и клин. психиатр. 2006. № 3. С. 17–22.
11. Михайлова Н.М. Депрессии в позднем возрасте // Рус. мед. журн. 2007. Т. 12. № 14. С. 835–838.
12. Петрова Н.Н., Круглов Л.С., Антонова Н.В. Экзогенные и личностные факторы в развитии и терапевтической динамике депрессий позднего возраста // Вестн. СПбГУ. Медицина (Сер. 11). Вып. 3. 2013. С. 72–79.

13. Раевский А.А. Специфика психического состояния у больных депрессивными расстройствами позднего возраста // Рос. психотер. журн. 2012. №1–2. С. 51–53.
14. Семикин В.В., Малкова Е.Е. Модель и принципы функционирования системы психологического сопровождения деятельности гериатрической службы. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2014.
15. Соколовская Т.А. Демографические проблемы и состояние здоровья населения пожилого возраста // Геронтология. 2013. № 1. URL: gerontology.esrae.ru/ru/1–6 (дата обращения: 10.11.2014).
16. Яньшин П.В. Практикум по клинической психологии. Методы исследования личности. СПб.: Питер, 2004.
17. Chang-Quan H., Xue-Mei Z., Bi-Rong D. et al. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature // China Age and Ageing. 2009. № 39(1). P. 23–30.
18. Lokk J., Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients // Neuropsychiatr. dis. treatment. 2010. № 6. P. 539–549.
19. Muszalik M. Health and nursing problems of elderly patients related to bio-psycho-social need deficiencies and functional assessment // Arch. geront. geriat. 2012 (55.1). P. 190–194.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 2. P. 387–392

L. S. Kruglov^{1,2}, Ye. Ye. Malkova¹, A. V. Gnezdilov¹

**STRESS-INDUCED DEPRESSION IN OLD AGE: CLINICAL CHARACTERISTICS,
PECULIARITIES OF THE PSYCHOGENIC SITUATIONS AND OF RELATIONSHIPS SYSTEM**

¹ Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 192019 St. Petersburg, ul. Bekhtereva, 3; e-mail: levkruglov@yahoo.com; ² St. Petersburg State University, 8a, 21-ya Liniya, St. Petersburg 199106

In the context of increasing life duration the issue of prevention and treatment approaches to the basic forms of pathology, in particular — neuropsychic, becomes more important. One of these forms widely spread is depression, which is often triggered by stressful situations. The aim of this work was to study the features of stress-induced depression in old age group and to carry out the content analysis of such situations and specific system of relations in this group of patients. A study of 120 patients correctly divided into experimental and control groups with consequent comparative analysis revealed the predominance of depression anxiety component represented in even greater extent than in the general characteristic of the elderly depression, the high significance of stressful factors affecting the nearest environment of patients and the appropriate role of dominance of microsocial components in their system of relations.

Key words: *old age, depression, system of relations, psychogenic factors*

А. К. Иорданишвили¹, Д. А. Чёрный², В. В. Янковский², А. К. Орлов³, К. О. Дробкова³

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: dcherniy@mail.ru; ³ Поликлиника Главного управления внутренних дел, Санкт-Петербург, 191186 Санкт-Петербург, ул. Малая Морская, 10

Статья посвящена исследованию геронтостоматологических и гендерных особенностей распространённости некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослого человека. В работе представлены данные эпидемиологического исследования по изучению распространённости некариозных поражений твердых тканей зубов. Выделены 4 возрастные группы обследуемых: молодого возраста (22–39 лет); среднего возраста (40–59 лет); пожилого возраста (60–74 года); старческого возраста (75–87 лет). Для определения частоты встречаемости разных форм некариозных поражений твердых тканей зубов у данных пациентов использованы следующие методы исследования: общенаучные и специальные — опрос, стоматологическое обследование, группировки, статистико-математические методы обработки выборочной совокупности. Ранжирована по возрастанию частота встречаемости некариозных поражений твердых тканей зубов в выборочной совокупности обследованных: повышенная стираемость, клиновидные дефекты, эрозии твердых тканей, гиперестезия. Определены особенности клинического течения некариозных поражений. В частности, отмечено редкое сочетанное поражение зубов с повышенной стираемостью, клиновидными дефектами и эрозиями. Выявлено значительное сочетание указанных патологических процессов твердых тканей зубов с их гиперестезией. Установлены особенности встречаемости разных форм некариозных поражений твердых тканей зубов в разные возрастные периоды. Отмечено, что у людей старших возрастных групп, в связи с наличием некариозных поражений твердых тканей зубов, чаще требуются лечебно-профилактические вмешательства, направленные на устранение повышенной чувствительности и убыли твердых тканей зубов, путем терапевтических стоматологических мер или зубного протезирования.

Ключевые слова: *твёрдые ткани зуба, некариозные поражения зубов, повышенная стираемость зубов, клиновидные дефекты зубов, эрозии зубов, гиперестезия зубов, геронтостоматология, возрастные особенности, особенности клинического течения, взрослый человек*

Актуальность проблемы диагностики и лечения некариозных поражений твердых тканей зубов в геронтостоматологии обусловлена своей распространённостью, отсутствием единства взглядов на тактику лечения и недостаточностью освещения проблемы в научно-медицинской литературе. Если изучению кариеса зубов уделяется много внимания, то вопросам изучения некариозных поражений зубов у взрослого человека посвящены единичные публикации [1, 5, 6]. Следует отметить, что среди некариозных поражений зубов ряд клинических форм этих патологических процессов твердых тканей зубов (повышенное стирание зубов, флюороз, травмы) достаточно подробно изучены [1, 2, 5]. Разработаны методы их профилактики и лечения [4, 7]. В возникновении же других нозологических форм поражений твердых тканей зубов (эрозии, клиновидные дефекты) ещё много неясного как в отношении их этиопатогенеза, так и методов профилактики и лечения [2, 5, 6]. До сих пор разноречивы сведения о распространённости некариозных поражений твердых тканей зубов среди взрослых людей разных возрастных групп.

Целью настоящего клинического исследования явилось изучение геронтостоматологических и гендерных особенностей распространённости некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослого человека.

Материалы и методы

Для определения частоты встречаемости основных форм некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослых людей разного возраста проведено стоматологическое обследование и произведена

группировка выборочной совокупности по возрастному и гендерному признаку.

При клиническом обследовании проводили опрос пациентов, уточняли анамнез жизни и общего статуса, профессиональных особенностей работы пациентов, а также их жалобы на состояние зубов и жевательного аппарата в целом. Проведен осмотр внешнего вида лица пациента и полости рта с применением стоматологического зеркала и зонда. При наличии у пациента некариозных поражений выясняли состояние внутренних органов и систем организма на основании данных анамнеза и представляемых пациентами медицинских документов от врачей-интернов. Частоту встречаемости некариозной патологии твердых тканей зубов у взрослых людей разного возраста и пола исследовали с применением статистико-математического аппарата.

Результаты и обсуждение

Проведено стоматологическое обследование 6 823 пациентов (3 415 (50,05 %) мужчин и 3 408 (49,95 %) женщин) 22–87 лет, которых разделили на 4 группы: молодого возраста (22–39 лет); среднего возраста (40–59 лет); пожилого возраста (60–74 года); старческого возраста (75–87 лет). На рис. 1 показано распределение распространенности некариозных поражений зубов в выделенных возрастных группах.

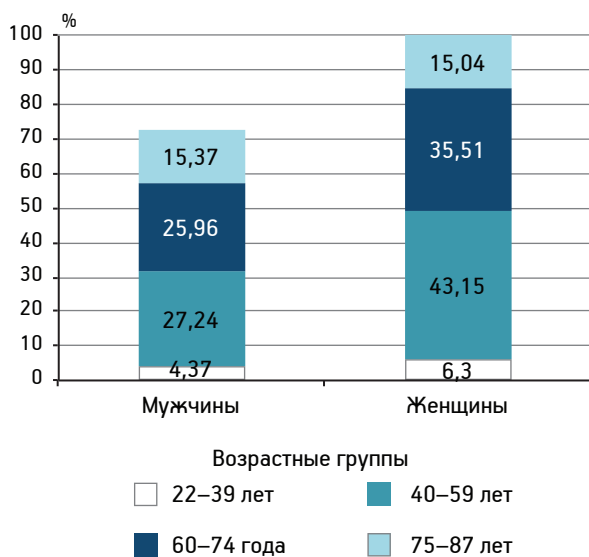


Рис. 1. Распределение патологии некариозных поражений зубов у пациентов разных возрастных групп

Представленные на рис. 1 данные демонстрируют наибольшее распространение патологии в средней возрастной группе после 40 лет, что является причиной развития более глубоких патологий в пожилом и старческом возрасте. В ходе статистического анализа полученных данных было установлено, что в молодом возрасте повышенное стирание твердых тканей зубов (ПСТТЗ) было диагностировано у 80 (6,29 %) молодых людей из 1 831 осмотренного этой возрастной группы (рис. 2), при этом патологический процесс выявлен у 52 (5,13 %) мужчин и 28 (3,42 %) женщин. Чаще всего в молодом возрасте встречалась генерализованная форма ПСТТЗ, а именно у 77 (96,25 %) человек (50 (96,15 %) мужчин и 27 (96,42 %) женщин). Локализованная форма ПСТТЗ отмечена только у 3 (3,75 %) человек (2 (3,85 %) мужчин и 1 (3,58 %) женщины).

Клиновидные дефекты в молодом возрасте были выявлены у 129 (9,78 %) пациентов (76 (7,5 %) мужчин и 53 (6,48 %) женщин) из 1 319 человек разных возрастных групп, страдающих данной патологией. Чаще в молодом возрасте выявляли единичные (2–3) клиновидные дефекты — у 120 (93,02 %) человек (71 (93,42 %) мужчины и 49 (92,45 %) женщины).

Эрозии твердых тканей были выявлены у 89 (4,86 %) молодых людей (47 (4,64 %) мужчин и 42 (5,13 %) женщины). При этом в молодом возрасте активная стадия эрозии была диагностирована у 19 (40,43 %) мужчин и 18 (42,86 %) женщин. У остальных людей, страдающих эрозиями твердых тканей зубов (28 (59,57 %) мужчин и 24 (57,14 %) женщины), была выявлена стабилизированная стадия этой патологии.

Среди людей молодого возраста гиперестезией твердых тканей зуба (ГТТЗ) страдали 228 (7,86 %) человек (121 (11,94 %) мужчина и 107 (13,08 %) женщины). При этом у 43 (18,86 %) человек (15 (12,4 %) мужчин и 28 (26,17 %) женщины) гиперестезия зубов была связана с потерей их твердых тканей, а у 185 (81,14 %) пациентов (106 (87,6 %) мужчин и 79 (73,83 %) женщины) возникновение гиперестезии не было связано с утратой твердых тканей зубов и можно было говорить о функциональной недостаточности эмали зубов.

Сочетание встречаемости клиновидных дефектов, эрозий и ПСТТЗ (рис. 3) отмечено у 45

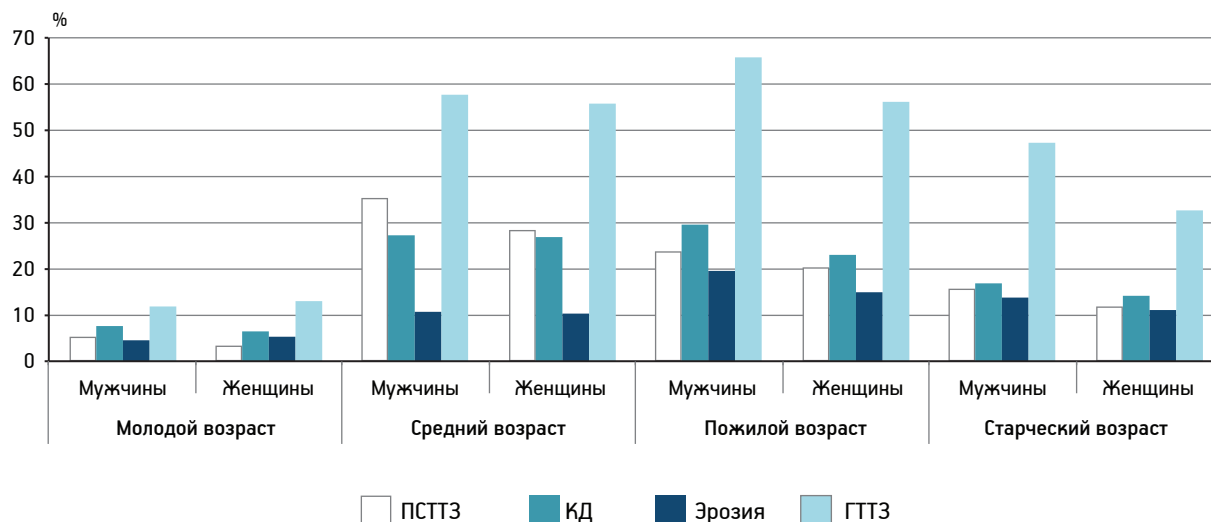


Рис. 2. Распределение некариозных патологий по возрастным группам

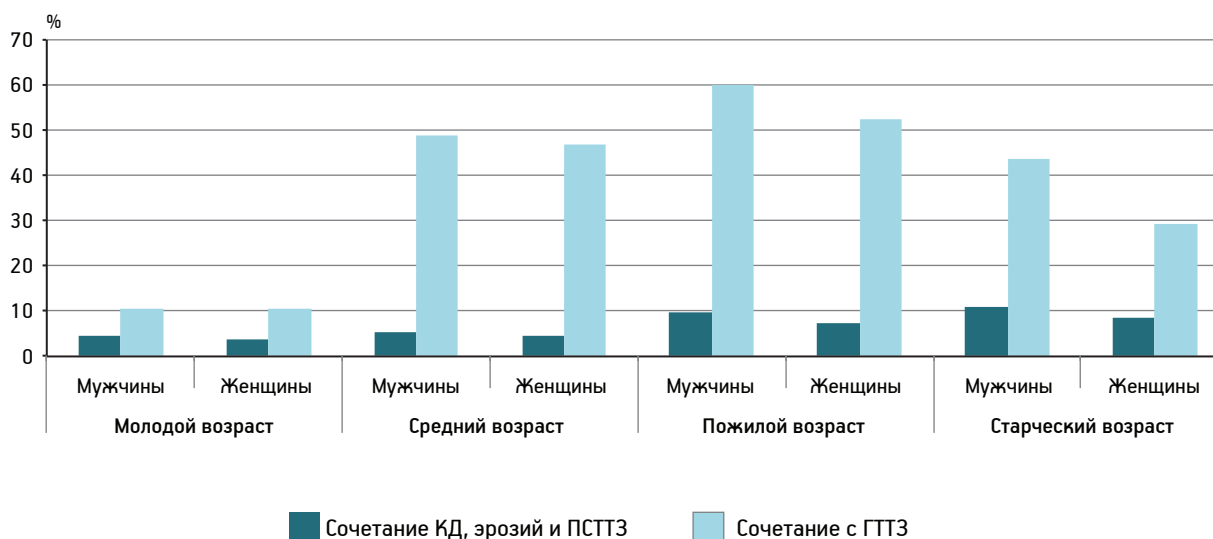


Рис. 3. Варианты сочетания некариозных патологий

(4,44 %) молодых мужчин и 32 (3,91 %) молодых женщин, а у 109 (10,76 %) мужчин и 85 (10,39 %) женщин некариозные поражения зубов сочетались с гиперестезией их твердых тканей.

У людей среднего возраста ПСТТЗ было диагностировано у 646 (50,83 %) человек из 2 012 осмотренных этой возрастной группы, при этом патологический процесс диагностирован у 385 (35,42 %) мужчин и 261 (28,22 %) женщины. Как и в молодом возрасте, у людей средней возрастной группы чаще всего встречалась генерализованная форма ПСТТЗ — у 623 (96,44 %) человек (371 (96,36 %) мужчины и 252 (96,55 %) женщины). Локализованная форма ПСТТЗ отмечена

в среднем возрасте только у 23 (3,56 %) человек (14 (3,64 %) мужчин и 9 (3,45 %) женщин).

В среднем возрасте клиновидные дефекты были диагностированы у 298 (27,41 %) мужчин и 250 (22,94 %) женщин. Практически с одинаковой частотой у людей средней возрастной группы встречались единичные и множественные клиновидные дефекты независимо от пола. Так, единичные клиновидные дефекты были у 263 (19,94 %) человек (145 (48,66 %) мужчин и 118 (47,2 %) женщин), множественные — у 285 (21,61 %) человек (153 (51,34 %) мужчин и 132 (52,8 %) женщин). При этом в среднем возрасте фазу обострения патологии диагностировали реже, чем в молодом возрасте, — у 3 (0,55 %) человек (2 (0,68 %)

мужчин и 1 (0,4 %) женщины). У остальных людей среднего возраста, страдающих клиновидными дефектами зубов (545 (99,45 %) человек — 296 (99,32 %) мужчин и 249 (99,6 %) женщин), была выявлена стабилизированная фаза течения этой патологии.

В среднем возрасте эрозии твердых тканей были выявлены у 209 (10,39 %) человек из 2 012 осмотренных (115 (10,58 %) мужчин и 94 (10,16 %) женщин). Активную стадию эрозии диагностировали реже, чем в молодом возрасте, — у 29 (25,22 %) мужчин и 31 (32,98 %) женщины. У остальных людей среднего возраста с эрозиями твердых тканей зубов — 86 (74,78 %) мужчин и 63 (77,02 %) женщин — была выявлена стабилизированная стадия этой патологии.

Среди людей среднего возраста ГТТЗ страдали 1 141 (39,32 %) человек (627 (57,68 %) мужчин и 514 (55,57 %) женщин). При этом у 496 (43,47 %) человек (264 (42,11 %) мужчин и 232 (45,12 %) женщин) гиперестезия зубов была связана с потерей их твердых тканей, а у 645 (56,53 %) человек (363 (57,89 %) мужчин и 282 (54,86 %) женщин) возникновение гиперестезии не было связано с утратой твердых тканей зубов и можно было говорить о функциональной недостаточности эмали зубов. В среднем возрасте локализованную форму гиперестезии отмечали у 364 (31,9 %) человек (195 (31,1 %) мужчин и 169 (32,88 %) женщин), генерализованная форма диагностирована у 777 (68,1 %) человек (432 (68,9 %) мужчин и 345 (67,12 %) женщин).

Сочетание встречаемости клиновидных дефектов, эрозий и ПСТТЗ у людей среднего возраста отмечено у 57 (5,24 %) мужчин и 44 (4,76 %) женщин, а у 529 (48,67 %) мужчин и 434 (46,92 %) женщин некариозные поражения зубов сочетались с гиперестезией их твердых тканей.

У пациентов пожилого возраста ПСТТЗ было диагностировано у 378 (29,74 %) человек, при этом патологический процесс выявлен у 187 (23,64 %) мужчин и 191 (20,19 %) женщины. Чаще всего у пожилых людей встречалась генерализованная форма ПСТТЗ — у 359 (94,97 %) человек (176 (94,12 %) мужчин и 183 (95,81 %) женщин), локализованная форма отмечена только у 19 (5,03 %) человек (11 (5,88 %) мужчин и 8 (4,19 %) женщин).

Клиновидные дефекты в пожилом возрасте отмечены у 234 (29,58 %) мужчин и 217 (22,94 %) женщин.

Чаще в пожилом возрасте выявляли множественные клиновидные дефекты — у 394 (29,87 %) человек (205 (87,61 %) мужчин и 189 (97,1 %) женщин), единичные (2–3) клиновидные дефекты зубов встречались реже — у 57 (4,32 %) человек (29 (12,39 %) мужчин и 28 (12,9 %) женщин).

Эрозии твердых тканей зубов в пожилом возрасте были у 296 (17,04 %) пациентов (154 (19,47 %) мужчин и 142 (15,01 %) женщин). При этом активная стадия эрозии встречалась реже, чем у людей молодого и среднего возраста, и была диагностирована у 9 (5,84 %) мужчин и 11 (7,75 %) женщин. У остальных людей пожилого возраста, страдающих эрозиями твердых тканей зубов — 145 (94,16 %) мужчин и 131 (92,25 %) женщины, — была выявлена стабилизированная стадия этой патологии.

Среди людей пожилого возраста ГТТЗ страдали 1 050 (36,18 %) человек из 1 737 (519 (64,98 %) мужчин и 519 (56,13 %) женщин). При этом у 864 (82,29 %) человек (432 (83,24 %) мужчин и 409 (77,02 %) женщин) гиперестезия зубов была связана с потерей их твердых тканей, а у 209 (17,71 %) человек (87 (16,76 %) мужчин и 122 (22,98 %) женщин) возникновение гиперестезии не было связано с утратой твердых тканей зубов.

Сочетание встречаемости клиновидных дефектов, эрозий и ПСТТЗ отмечено у 76 (9,61 %) пожилых мужчин и 71 (7,51 %) женщины, а у 475 (60,05 %) пожилых мужчин и 497 (52,54 %) женщин этого возраста некариозные поражения зубов сочетались с гиперестезией их твердых тканей.

У людей старческого возраста ПСТТЗ было диагностировано у 167 (13,14 %) человек, при этом патологический процесс диагностирован у 82 (15,65 %) мужчин и 85 (11,82 %) женщин. С возрастом степень тяжести течения ПСТТЗ увеличивалась. Как и в пожилом возрасте, у людей старческого возраста чаще всего встречали генерализованную форму ПСТТЗ — у 159 (95,21 %) человек (77 (93,9 %) мужчин и 82 (96,47 %) женщин). Локализованная форма ПСТТЗ отмечена только у 8 (4,79 %) человек (5 (6,1 %) мужчин и 3 (3,53 %) женщин).

В старческом возрасте клиновидные дефекты твердых тканей зубов выявляли так же часто, как и в пожилом возрасте, — у 191 (12,48 %) пациента (89 (16,98 %) мужчин и 102 (14,19 %) женщины).

При этом в старческом возрасте фазу обострения патологии не диагностировали. Во всех случаях у людей старческого возраста, страдающих клиновидными дефектами зубов, была выявлена стабилизированная фаза течения этой патологии.

В старческом возрасте эрозии твердых тканей были выявлены у 154 (12,39%) человек (73 (13,93%) мужчин и 81 (11,39%) женщины). В этом возрасте активную стадию эрозии не диагностировали, а была выявлена у 73 (13,93%) мужчин и 81 (11,39%) женщины стабилизированная стадия этой патологии, которая, как правило, характеризовалась отсутствием повышенной чувствительности пораженного участка твердых тканей коронки зуба к внешним раздражителям при наличии выраженной пигментации твердых тканей зуба коричневого цвета. Так же как и у людей других возрастных групп, эрозии в старческом возрасте встречались на вестибулярной поверхности сохранившихся центральных и боковых резцов верхней челюсти, реже на клыках и премолярах обеих челюстей.

Среди людей старческого возраста ГТТЗ страдали 483 (16,64%) человека (249 (47,52%) мужчин и 234 (32,55%) женщины). При этом у 434 (89,86%) человек (222 (89,16%) мужчин и 212 (90,6%) женщин) гиперестезия зубов была связана с потерей их твердых тканей, а у 49 (10,14%) человек (27 (10,84%) мужчин и 22 (9,4%) женщин) возникновение гиперестезии не было связано с утратой твердых тканей зубов. В старческом возрасте локализованная форма гиперестезии была отмечена у 348 (72,05%) человек (183 (73,49%) мужчин и 165 (70,51%) женщин), генерализованная форма — у 135 (27,95%) пациентов (66 (26,51%) мужчин и 69 (29,49%) женщин).

Сочетание встречаемости клиновидных дефектов, эрозий и ПСТТЗ отмечено у 58 (11,07%) старых мужчин и 62 (8,62%) женщин, а у 231 (44,08%) старого мужчины и 211 (29,35%) женщин этого возраста некариозные поражения зубов сочетались с гиперестезией их твердых тканей.

Заключение

В ходе клинического исследования было установлено, что у взрослых людей разного возраста некариозные поражения зубов встречаются в 47,52% случаев, причем в 6,52% случаев выявлено сочетание разных форм этой патологии, а именно

ПСТТЗ, клиновидных дефектов и эрозий твердых тканей зубов. В 37,68% случаев отмечено сочетание некариозных поражений твердых тканей с их гиперестезией. Таким образом, распространенность некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослых людей зависит от возрастной группы и пола [10]. Присоединение гиперестезии при некариозных поражениях возникает, в основном, при анатомическом нарушении целостности эмалевого покрова, а также заболеваниях пародонта, протекающих с оголением анатомической шейки и цемента корня зубов, реже — при функциональной недостаточности эмали [11, 12]. Людям старших возрастных групп, которые чаще, чем люди молодого и среднего возраста, страдают гиперестезией зубов с утратой их твердых тканей, чаще требуется проведение лечебно-профилактических вмешательств, направленных на устранение симптома повышенной чувствительности зубов, восстановление утраченных твердых тканей зубов путем терапевтических стоматологических мер или зубного протезирования [3, 8, 9, 12]. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований отдельных форм некариозных поражений твердых тканей зубов.

Литература

1. Боровский Е.В., Леус П.А. Эрозия твердых тканей зуба // *Стоматология*. 1971. № 3. С. 1–5.
2. Боровский Е.В. Кариес зубов: препарирование и пломбирование. М.: Стоматология, 2001.
3. Бурлуцкий А. С. Клиническая картина клиновидных дефектов зубов и их протезирование: Автореф. дис. канд. мед. наук. Калинин, 1984.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
5. Грошиков М.И. Некариозные поражения тканей зуба. М.: Медицина, 1985.
6. Грошиков М.И. Некариозные поражения зубов. М.: Медицина, 1985.
7. *Заболевания эндодонта* // В кн.: Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта / Под ред. А.К.Иорданишвили. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 13–18.
8. Иорданишвили А.К. Терапия глубоких кариозных поражений // В кн.: Клиническая стоматология: Рук. для врачей. М.: Мед. книга, 2010. С. 207–211.
9. Иорданишвили А.К. Микропротезирование при кариозных поражениях // В кн.: Клиническая стоматология: Рук. для врачей. М.: Мед. книга, 2010. С. 221–228.
10. Michael J.A., Townsend G.C., Greenwood L.F., Kaidonis J.A. Abfraction: separating fact from fiction // *Aust Dent J*. 2009. Vol. 54. P. 2–8.
11. Bartlett D.W., Shah P. A critical review of non-carious cervical (wear) lesions and the role of abfraction, erosion and abrasion // *J. Dent. Res*. 2006. Vol. 85. № 4. P. 306–312.
12. Braem M., Lambrechts P., Vanherle G. Stress-induced cervical lesions // *J. Prosthet. Dent*. 1992. Vol. 67. P. 718–722.

A. K. Jordanishvili¹, D. A. Chernyj², V. V. Jankovskij², A. K. Orlov³, K. O. Drobkova³

**PREVALENCE OF NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS AND ABFRACTIONS OF DENTAL HARD TISSUES
IN AN ADULT IN DIFFERENT AGES**

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 st. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: dcherniy@mail.ru; ³ Clinic of the Main Department of Internal Affairs, 10, ul. Malaya Morskaya, St. Petersburg, 191186

The article is devoted to gerontostomatological and gender-specific prevalence of non-cariou lesions of the hard tissue of teeth in adults. The paper presents data of epidemiological study on prevalence of non-cariou lesions of dental hard tissues (high abrasion, erosion, wedge-shaped defects, hyperesthesia). Allocated to four age groups: young adults surveyed — from 22 to 39 years; middle ages — from 40 to 59 years; older — from 60 to 74 years of age; senile age — from 75 to 87 years. To determine the frequency of occurrence of different forms of non-cariou lesions of the hard tissue of teeth we have used the following: general scientific and special methods: poll, dental examination, groupings, statistical and mathematical methods of processing sample. We have ranked low incidence of non-cariou lesions of the hard tissue of the teeth in the sample surveyed: high abrasion, erosion, wedge-shaped defects of solid tissues, hyperesthesia. The features of clinical course of non-cariou lesions have been determined. In particular a rare combined lesion of the teeth with advanced erasability, wedge defects and erosion has been noted. Significant combination of the pathological processes of the hard tissue of teeth with their hyperesthesia has been found. Features of different forms of non-cariou lesions of the hard tissue of teeth in different age periods of life have been determined. Noted that older people, due to non-cariou lesions of the hard tissue of teeth were more likely to require medical intervention aimed at addressing the increased sensitivity and loss of hard tissue of teeth by dental therapeutic activities or dental prosthetics.

Key words: *dental hard tissues, noncariou cervical lesions, increased erasability of teeth, erosion of teeth, abfrazions, hyperesthesia of teeth, gerontostomatology, age features, features of clinical current, adults*